

Juliana Bernardo Barban

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE 25-HIDROXIVITAMINA
D, DESENVOLVIMENTO DE DECH E AVALIAÇÃO DO ESTADO
NUTRICIONAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE
ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação de mestrado apresentada à
Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina para obtenção
do título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2019

Juliana Bernardo Barban

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE 25-HIDROXIVITAMINA
D, DESENVOLVIMENTO DE DECH E AVALIAÇÃO DO ESTADO
NUTRICIONAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE
ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação de mestrado apresentada à
Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina para obtenção
do título de Mestre em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. Fabio Rodrigues Kerbauy

Coorientador:

Dra. Andrea Pereira

São Paulo

2019

Barban, Juliana Bernardo

Correlação entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, desenvolvimento de DECH e avaliação do estado nutricional em pacientes submetidos ao Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas / Juliana Bernardo Barban. – São Paulo, 2019.
xix, 90f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Hematologia.

Título em inglês: Correlation between serum levels of 25-hydroxivitamin D, GVHD development and assessment of nutritional status in patients undergoing to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

1.Vitamina D. 2. Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas.
3.Doença do Enxerto contra o Hospedeiro. 4.Estado Nutricional.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Maria Stella Figueiredo

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Profa. Dra. Gisele Colleoni

Juliana Bernardo Barban

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE 25-HIDROXIVITAMINA
D, DESENVOLVIMENTO DE DECH E AVALIAÇÃO DO ESTADO
NUTRICIONAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE
ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Banca examinadora:

Prof. Dr. José Salvador Rodrigues de Oliveira

Dra. Bianca de Almeida Pititto

Prof. Dr. Julio Sergio Marchini

Dedicatória

Primeiramente dedico esse trabalho a Deus, que foi um verdadeiro guia nessa jornada. Sem a sua infinita sabedoria, jamais teria conseguido.

Dedico este trabalho também ao meu esposo e companheiro de todas as horas, que sempre me apoiou e incentivou. E aos meus pais, que estiveram ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Agradecimentos

A esta universidade, ao corpo docente, direção e administração, por todo apoio, orientação e compreensão no desenvolvimento do trabalho.

Ao meu orientador Professor Dr. Fabio Rodrigues Kerbauy, que tanta ajuda forneceu para que este trabalho fosse concluído com o êxito esperado. A Dra. Andrea Pereira, que sempre foi muito paciente, conselheira e acessível.

Agradeço também à toda equipe multidisciplinar e aos pacientes do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein, sem ajuda de vocês este trabalho não teria sido realizado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pelo apoio na realização do presente trabalho, Código de Financiamento 001.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

Sumário

| | |
|--|-----------|
| Dedicatória..... | v |
| Agradecimentos..... | vi |
| Lista de Figuras..... | x |
| Lista de Tabelas..... | xi |
| Lista de Quadros..... | xiii |
| Lista de Abreviaturas e Símbolos..... | xiv |
| Resumo..... | xvi |
| Abstract..... | xviii |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 01 |
| 1.1 Hipótese..... | 03 |
| 1.2 Justificativa..... | 03 |
| 1.3 Objetivos..... | 04 |
| 1.3.1 Objetivo Geral..... | 04 |
| 1.3.2 Objetivos Específicos..... | 04 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 05 |
| 2.1 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas..... | 05 |
| 2.1.1 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas – Alogênico..... | 06 |
| 2.1.1.1 Tipos de Condicionamento..... | 07 |
| 2.1.2 Infecções e Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas..... | 08 |
| 2.1.3 Doença do Enxerto contra Hospedeiro..... | 08 |
| 2.1.3.1 Doença do Enxerto contra Hospedeiro Aguda..... | 08 |
| 2.1.3.2 Doença do Enxerto contra Hospedeiro Crônica..... | 09 |
| 2.2 Vitamina D..... | 11 |
| 2.2.1 Metabolismo da Vitamina D..... | 14 |
| 2.2.2 Ingestão diária recomendada e tratamento da deficiência de Vitamina D..... | 17 |
| 2.3 Vitamina D e as Doenças Crônicas não Transmissíveis..... | 19 |
| 2.3.1 Vitamina D e <i>Diabetes Mellitus</i> | 19 |
| 2.3.2 Vitamina D, Hipertensão Arterial e Doenças Cardiovasculares.... | 19 |
| 2.3.3 Vitamina D e Doenças Autoimunes..... | 20 |
| 2.4 Vitamina D e Câncer..... | 21 |
| 2.4.1 O Receptor da Vitamina D..... | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5 Vitamina D e Doenças Hematológicas..... | 24 |
| 2.6 Importância da VD no Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas | 26 |
| 2.6.1 Vitamina D e Doença do Enxerto contra Hospedeiro..... | 27 |
| 2.6.2 Suplementação de VD durante o TCTH..... | 28 |
| 2.7 Nutrição..... | 29 |
| 2.7.1 Estado Nutricional durante o tratamento oncológico..... | 29 |
| 2.7.2 A Importância do estado nutricional durante o TCTH..... | 30 |
| 2.7.3 A aplicabilidade da Bioimpedância Elétrica..... | 35 |
| 3. MÉTODOS..... | 38 |
| 3.1 Desenho do estudo..... | 38 |
| 3.2 Descrição da amostra..... | 38 |
| 3.3 Critérios de exclusão..... | 38 |
| 3.4 Critérios de inclusão..... | 39 |
| 3.5 Coleta e classificação dos dados..... | 39 |
| 3.5.1 Banco de dados..... | 39 |
| 3.5.2 Protocolo de coleta da Vitamina D..... | 40 |
| 3.5.3 Análise de níveis séricos de 25 hidroxivitamina D..... | 40 |
| 3.5.3.1 Classificação da Vitamina D..... | 40 |
| 3.5.4 Monitorização da suplementação de Vitamina D..... | 41 |
| 3.5.5 Aferição do peso e estatura..... | 41 |
| 3.5.6 Cálculo e classificação do Índice de Massa Corporal..... | 41 |
| 3.5.7 Exame de Bioimpedância Elétrica..... | 42 |
| 3.5.7.1 AF, AFP, massa magra e massa gorda..... | 42 |
| 3.5.8 Classificação Doença do Enxerto contra Hospedeiro..... | 43 |
| 3.6 Análise de dados..... | 43 |
| 3.7 Riscos e benefícios do estudo..... | 44 |
| 4. RESULTADOS..... | 45 |
| 4.1 Análise grupo 1 (2012-2013) e grupo 2 (2015-2016) | 45 |
| 4.2 Análise grupo 2 (2015-2016) | 47 |
| 4.2.1 Variação níveis séricos de 25 (OH) D até o D+100..... | 48 |
| 4.2.2 Suplementação de Vitamina D..... | 52 |
| 4.2.3 Vitamina D e Doença do Enxerto contra Hospedeiro..... | 53 |
| 4.2.3.1 Suplementação de Vitamina D..... | 54 |

| | | |
|-----------|--------------------------------------|-----------|
| 4.2.4 | Avaliação Estado Nutricional..... | 55 |
| 4.2.4.1 | Índice de Massa Corporal..... | 55 |
| 4.2.4.2 | Exame de Bioimpedância Elétrica..... | 60 |
| 4.2.4.2.1 | Ângulo de Fase | 62 |
| 5. | DISCUSSÃO..... | 65 |
| 6. | CONCLUSÕES..... | 71 |
| 7. | REFERÊNCIAS..... | 73 |
| | Anexos | 82 |
| | Bibliografia Consultada | 90 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Causas e Consequências da deficiência de Vitamina D..... | 14 |
| Figura 2. Representação da síntese e metabolismo da Vitamina D..... | 15 |
| Figura 3. Metabolismo da 25 (OH) D em 1,25 (OH) ₂ D em outras funções não correlacionadas ao cálcio e fósforo..... | 16 |
| Figura 4. Polimorfismos do RVD associados com o aumento do risco de Câncer..... | 23 |
| Figura 5. Resumo das ações anticâncer da vitamina D nas doenças hematológicas..... | 26 |
| Figura 6. Distribuição dos níveis séricos de VD no grupo 1 e grupo 2..... | 46 |
| Figura 7. A: Distribuição do nível sérico em cada momento. B: Evolução individual do nível sérico. C: Mudanças de classificação do nível sérico..... | 49 |
| Figura 8. Variação dos níveis séricos de VD na avaliação inicial e D+100..... | 50 |
| Figura 9. Evolução do índice de massa corpórea (IMC). A: Distribuição do IMC em cada momento. B: Evolução individual. C: Mudanças de classificação..... | 56 |
| Figura 10. Correlação entre IMC D+100 e níveis séricos de VD inicial..... | 57 |
| Figura 11. Variação percentual individual da VD inicial para a VD no D+100 de acordo com IMC inicial < 25 kg/m ² e ≥ 25 kg/m ² | 57 |
| Figura 12. Variação individual massa magra..... | 60 |
| Figura 13. Variação individual de massa gorda de acordo com os níveis séricos de VD inicial..... | 61 |
| Figura 14. Variação média entre ângulo de fase e mortalidade no D+100, D+180 e D+365..... | 63 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Características dos pacientes grupo 1 e grupo 2..... | 45 |
| Tabela 2. Resultados da análise de Vitamina D, DECH e tempo de internação... | 47 |
| Tabela 3. Características iniciais do grupo 2..... | 47 |
| Tabela 4. Descrição da evolução dos níveis séricos de Vitamina D..... | 50 |
| Tabela 5. Mudança de classificação da Vitamina D inicial para D+100..... | 51 |
| Tabela 6. Valores de vitamina D mensurados no D+100 e variação percentual em relação ao início, de acordo com o tipo de TCTH realizado..... | 51 |
| Tabela 7. Mudança na classificação da VD inicial para o D+100 de acordo com tipo de TCTH..... | 52 |
| Tabela 8. Distribuição dos pacientes suplementados com deficiência de VD inicial, D+15 e D+100..... | 53 |
| Tabela 9. Mudança de classificação da Vitamina D inicial para D+100 dos pacientes suplementados..... | 53 |
| Tabela 10. Distribuição entre níveis séricos de VD com desenvolvimento de DECH aguda..... | 54 |
| Tabela 11. Distribuição entre níveis séricos de VD com desenvolvimento de DECH crônica..... | 54 |
| Tabela 12. Correlação entre suplementação de VD e desenvolvimento de DECH aguda e crônica..... | 55 |
| Tabela 13. Associação entre estado nutricional e variação da Vitamina D..... | 58 |
| Tabela 14. Distribuição entre desenvolvimento de DECH aguda e IMC..... | 58 |
| Tabela 15. Distribuição entre desenvolvimento de DECH crônica e IMC..... | 59 |
| Tabela 16. Distribuição entre mortalidade até o D+100 e IMC inicial, IMC alta hospitalar e IMC D+100..... | 59 |
| Tabela 17. Distribuição entre mortalidade até o D+180 e IMC inicial, IMC alta hospitalar e IMC D+100..... | 59 |
| Tabela 18. Distribuição entre mortalidade até o D+365 e IMC inicial, IMC alta hospitalar e IMC D+100..... | 60 |
| Tabela 19. Variação de massa magra, massa gorda, ângulo de fase e ângulo de fase padronizado durante o TCTH..... | 62 |

| | |
|--|----|
| Tabela 20. Distribuição entre ângulo de fase e ângulo de fase padronizado com desenvolvimento de DECH aguda..... | 63 |
| Tabela 21. Distribuição entre ângulo de fase e ângulo de fase padronizado com desenvolvimento de DECH crônica..... | 64 |
| Tabela 22. Correlação entre classificação de AFP com DECH aguda, DECH crônica e mortalidade..... | 64 |

Lista de Quadros

| | |
|---|----|
| Quadro 1. Classificação da DECH aguda..... | 09 |
| Quadro 2. Sinais e sintomas da DECH crônica..... | 10 |
| Quadro 3. Fontes alimentares de Vitamina D..... | 12 |
| Quadro 4. Ingestão diária de Vitamina D recomendada para população geral e para população de risco no Brasil..... | 18 |
| Quadro 5. Níveis séricos de 25 hidroxivitamina D e condição clínica..... | 18 |
| Quadro 6. Valores de referência de ângulo de fase e desvio padrão para a população brasileira..... | 36 |

Lista de Abreviaturas e Símbolos

| | | |
|--------------------------|---|--|
| VD | – | Vitamina D |
| RVD | – | Receptor de Vitamina D |
| TCTH | – | Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas |
| DECH | – | Doença do Enxerto contra Hospedeiro |
| BIA | – | Bioimpedância Elétrica |
| AF | – | Ângulo de Fase |
| 25 (OH) D | – | 25 hidroxivitamina D |
| CTH | – | Células-Tronco Hematopoiéticas |
| TMO | – | Transplante de Medula Óssea |
| SCU | – | Sangue de Cordão Umbilical |
| SP | – | Sangue Periférico |
| MO | – | Medula Óssea |
| CMV | – | Citomegalovírus |
| TGI | – | Trato Gastrointestinal |
| ALT | – | Alanina Aminotransferase |
| AST | – | Aspartate Aminotransferase |
| TFPs | – | Testes de Função Pulmonar |
| AIHA | – | Anemia Hemolítica Autoimune |
| PTI | – | Púrpura Trombocitopênica Idiopática |
| PTH | – | Paratormônio |
| SBEM | – | Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia |
| IOM | – | Instituto de Medicina |
| IMC | – | Índice de Massa Corporal |
| 7-DHC | – | 7-de-hidrocolesterol |
| preD ₃ | – | Pré-Vitamina D |
| 25 OHase | – | enzima D-25-hidroxilase |
| 1-OHase | – | enzima 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase |
| 1,25 (OH) ₂ D | – | 1,25-dihidroxi-vitamina D |
| 24-OHase | – | enzima 25 hidroxivitamina D-24-hidroxilase |
| DM | – | <i>Diabetes Mellitus</i> |
| SM | – | Síndrome Metabólica |

SRA – Sistema Renina-Angiotensina
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
DCV – Doença Cardiovascular
DLP – Dislipidemia
AVC – Acidente Vascular Cerebral
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
EM – Esclerose Múltipla
LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico
Ca – Câncer
LLA – Leucemia Linfóide Aguda
LH – Linfoma de Hodgkin
LNH – Linfoma não Hodgkin
LLC – Leucemia Linfóide Crônica
LMA – Leucemia Mieloide Aguda
CD – Células Dendríticas
EN – Estado Nutricional
R – Resistência
Xc – Reactância
SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AFP – Ângulo de Fase Padronizado

Resumo

Objetivos: Verificar a prevalência de deficiência de Vitamina D (VD) em pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) antes e depois do início do protocolo de coleta dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D]. Determinar a variação dos níveis séricos nos primeiros cem dias pós-TCTH, investigar as alterações do estado nutricional ao longo do TCTH e comparar com o desenvolvimento da Doença do Enxerto contra Hospedeiro (DECH) e mortalidade. **Métodos:** estudo retrospectivo, realizado com pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, pacientes submetidos ao transplante antes do início do protocolo e grupo 2, pacientes submetidos após o início do protocolo. Os níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH, foram analisados individualmente e comparados em relação ao desenvolvimento da DECH aguda e crônica. No grupo 2, foi possível observar a variação dos níveis séricos de 25 (OH) D em quatro momentos, pré-TCTH, D+15, D+60 e D+100, os dados foram comparados com a suplementação ou não de VD, desenvolvimento de DECH e parâmetros do estado nutricional, como índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2), ângulo de fase (AF) ($^\circ$), ângulo de fase padronizado (AFP), massa magra e massa gorda (kg), obtidos através da realização do exame de bioimpedância elétrica (BIA). **Resultados:** Foram avaliados 65 pacientes, com idade média de $52,9 \pm 16,4$ anos, sendo 42% do sexo feminino e 58% do sexo masculino. Destes 39 foram submetidos ao TCTH antes do início do protocolo (grupo 1) e 26 após o início do protocolo (grupo 2). No grupo 2, foi observado um aumento médio significativo dos níveis séricos de VD pré-TCTH de 6,2 ng/ml ($p=0,039$), quando comparado com o grupo 1. Durante os primeiros 100 dias, na avaliação do grupo 2, 63% dos pacientes mantiveram níveis séricos de VD suficientes ($\geq 20\text{ng/mL}$), 21% passaram do nível de deficiência ($<20\text{ng/mL}$) para suficiência de VD e apenas 16% dos pacientes com deficiência de VD permaneceram deficientes até o final do acompanhamento. Foi observado um aumento médio nos níveis séricos de 6,21 ng/mL no D+100 em comparação a dosagem inicial ($p<0,001$), no grupo 2. Na análise do estado nutricional, foi verificada uma redução significativa no IMC e na massa magra no decorrer do acompanhamento ($p<0,001$). Não foi constatada diferença significativa entre níveis séricos de VD e desenvolvimento de DECH, IMC e massa

magra. Contudo, foi observado que pacientes com AF inicial inferior apresentaram maior taxa de mortalidade até o D+100 e até o D+365, ($p=0,021$) e ($p= 0,015$), respectivamente. **Conclusão:** A participação de toda equipe multiprofissional no acompanhamento da VD e a inclusão do protocolo de coleta de 25 (OH) D durante os 100 primeiros dias foram fundamentais na redução da sua deficiência. No nosso estudo, foi observado que AF reduzido na avaliação inicial está relacionado com mortalidade no primeiro ano de vida, sendo um parâmetro simples, prático e de fácil execução em pacientes submetidos ao TCTH. Todos esses achados reforçam a importância da avaliação e acompanhamento nutricional antes, durante e após o TCTH.

Palavras-chaves: Vitamina D, Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, Estado Nutricional e Bioimpedância Elétrica.

Abstract

Objectives: Verify the prevalence of Vitamin D (VD) deficiency in patients submitted to Hematopoietic Stem Cell Transplantation (TCTH) before and after implementing the VD protocol. Check the 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D] levels variability during the first one hundred days. Investigate the nutritional status alterations throughout HSCT. Compare 25 (OH) D levels with graft versus host disease (GVHD) and mortality.

Methods: Retrospective study consisting of adult patients that underwent allogeneic HSCT. The patients were divided in two groups: group 1, patients who underwent transplantation before protocol and group 2, patients who underwent transplantation after protocol. The VD levels were analyzed and compared with acute and chronic GVHD. In group 2, the data regarding VD variation was sampled in four different time series: baseline, D+15, D+60, and D+100. It was analyzed considering patient's GVHD development, patient's VD supplementation and nutritional status (BMI, phase angle, standardized phase angle, fat free mass and fat mass), using the bioelectrical impedance (BIA). **Results:** Sixty-five patients were evaluated, in which thirty-nine of the patients underwent transplantation before protocol (group 1) and twenty-six underwent transplantation after protocol (group 2). The mean age was $52,9 \pm 16,4$ years and the most prevalent gender was male (58%). After implementing the protocol (group 2), a significant increase, 6.2 ng/mL ($p=0.039$), in VD levels at baseline were observed in comparison with group 1. During the follow-up, 63% of group 2 patients remained with sufficient VD (≥ 20 ng/mL), 21% of the initial deficient patients (<20 ng/mL) reached sufficient VD levels, and only 16% remained with deficient VD ($p=0,045$). In addition, a mean increase of 6,21 ng/mL in VD at D+100 was observed when compared to the baseline VD ($p<0,001$), in group 2. Both BMI and fat free mass showed a significant decrease ($p<0.001$) during the follow-up period. Moreover, VD levels had no correlation with previous fat free mass, BMI and GVHD development. However, a significant correlation was found between phase angle (PA) and mortality at D+100 ($p=0,021$) and D+365 ($p=0,015$). Therefore, patients with low PA had a higher mortality rate. **Conclusion:** The multidisciplinary team effort and the protocol implementation were extremely important to decrease the VD deficiency. The study showed that low PA at baseline is correlated with mortality up to one year. PA is an easy and practical tool to use with patients submitted to allogeneic HSCT. These

findings reinforce the importance of nutritional assessment and monitoring before, during and after HSCT.

Keywords: Vitamin D, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Graft vs Host Disease, Nutritional Status, Bioelectrical Impedance.

1 INTRODUÇÃO

A Vitamina D (VD) é uma das vitaminas que compõem o grupo das vitaminas lipossolúveis. Todavia, devido as suas funções vitais no organismo humano, diversos autores a consideram como um pré-hormônio.^(1,2) A mesma pode ser adquirida através da alimentação ou exposição solar. Contudo, suas fontes alimentares são escassas, e muitas vezes não fazem parte do padrão alimentar do brasileiro, sendo a exposição solar, em diversos casos, a única fonte de VD.⁽²⁾ Desta forma, em algumas situações, faz-se necessária a suplementação de VD, com o objetivo de atingir níveis séricos recomendados.

Atualmente, a deficiência de VD é vista como um problema de saúde pública mundial, presente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como no Brasil.⁽³⁻⁵⁾

O número de indivíduos com deficiência de VD está crescendo exponencialmente, e a inadequada exposição solar, o uso de protetor solar e o aumento da obesidade, são consideradas as principais causas de deficiência de VD nos dias de hoje.⁽⁶⁾

O mecanismo de ação mais difundido da VD é a sua participação na regulação e no metabolismo do cálcio e do fósforo intestinal, sendo responsável pela saúde do sistema musculoesquelético. No entanto, novos estudos correlacionam a VD com depressão, tuberculose, infecções, doenças respiratórias e doenças crônicas não transmissíveis, além da sua clássica correlação com raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteomalacia e fraqueza muscular.⁽⁷⁾

A correlação entre VD e diversas doenças, deve-se principalmente a descoberta da presença do receptor de vitamina D (RVD), em diversas células e tecidos do corpo humano, além dos já conhecidos envolvendo a síntese e conversão da VD na sua forma ativa, mas também em células da imunidade inata, mama, próstata, intestino, dentre outras. Desta forma, a deficiência de VD pode estar relacionada com o aumento da incidência de diversas doenças, como o câncer.⁽³⁾

No câncer, a VD pode estar associada com o aumento do risco, piora do prognóstico e aumento da mortalidade, devido a sua correlação com apoptose, angiogênese, diferenciação, inflamação, e proliferação celular.^(8,9)

Sabe-se que pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) alogênico, apresentam alta prevalência de deficiência de

VD, em consequência ao baixo consumo de alimentos fonte, redução da exposição solar, inadequada absorção intestinal e uso de medicamentos que prejudicam a sua absorção.⁽¹⁰⁾

Portanto, o acompanhamento dos níveis séricos de VD durante o TCTH alogênico torna-se necessário em virtude das implicações que sua deficiência desempenha no organismo humano, além de uma possível, mas ainda não estabelecida correlação entre a VD e o desenvolvimento da Doença do Enxerto contra hospedeiro (DECH), maior causa de morbimortalidade em pacientes submetidos ao TCTH alogênico.^(11,12)

Outro fator de risco amplamente estudado nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico, é a correlação entre o estado nutricional e complicações pós TCTH. Sabe-se que a desnutrição e o excesso de peso, podem aumentar o risco de infecções, retardar a regeneração do sistema hematopoiético e prolongar a internação hospitalar. Estando muitas vezes correlacionada com a redução da sobrevida livre de doença e mortalidade.^(13–15)

Apesar do grande esforço de toda equipe multidisciplinar de terapia nutricional, a perda ponderal e muscular durante o TCTH permanece alta.^(13,14,16) Sabe-se que a perda de massa magra, interfere diretamente na função muscular, reduzindo a funcionalidade e consequente a qualidade de vida.⁽¹⁷⁾

Diversas estratégias de acompanhamento nutricional, como o uso da bioimpedância elétrica (BIA) são estudadas em pacientes submetidos ao TCTH, devido a sua praticidade e possibilidade de avaliar precocemente alterações na composição corporal. A BIA é um método simples e não invasivo que fornece dados de massa magra, massa gorda e ângulo de fase (AF). O AF é uma ferramenta importante na avaliação do estado nutricional, além de ser reconhecido como preditor de mortalidade em diversas doenças, como no câncer.^(18,19)

Desta forma, o acompanhamento e a avaliação do estado nutricional em todas as fases do tratamento são de extrema importância, por se tratar de um fator de risco modificável com importante impacto na manutenção da qualidade de vida pós TCTH.⁽¹⁷⁾

Em 2014, na instituição em que o estudo foi realizado iniciou-se um protocolo de coleta de níveis séricos de VD nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico. O protocolo constituía em dosagens séricas de 25 hidroxivitamina D [25 (OH) D] no pré-

TCTH, D+15 e D+100, com o objetivo de avaliar as variações dos níveis séricos de VD nos primeiros 100 dias.

Antes do início do protocolo, foram realizadas apresentações durante as reuniões multidisciplinares do grupo de transplante, com o objetivo de conscientizar toda a equipe sobre a importância da VD no decorrer do TCTH.

Nesta perspectiva, este estudo tem a finalidade de responder as seguintes questões norteadoras:

- Após as apresentações realizadas sobre a importância da VD durante o TCTH para toda a equipe multidisciplinar e início do protocolo institucional de coleta de 25 (OH) D houve melhora dos níveis séricos pré-TCTH?
- Durante o acompanhamento dos níveis séricos de 25 (OH) D até o D+100 tivemos redução da VD?
- A deficiência de VD apresentou correlação com o desenvolvimento da DECH?
- Quais foram as alterações no estado nutricional e na composição corporal observadas durante o acompanhamento?

1.1 Hipótese

Com a orientação de toda a equipe multiprofissional e com o acompanhamento rigoroso da VD durante o TCTH os níveis séricos pré-TCTH de 25 (OH) D devem aumentar após o início do protocolo e reduzir no decorrer do transplante.

Acredita-se que será observada correlação entre deficiência de VD e desenvolvimento de DECH.

Em relação ao estado nutricional nota-se perda ponderal frequente em pacientes submetidos ao TCTH, principalmente devido as sintomas decorrentes do condicionamento realizado e internações prolongadas, desta forma o estado nutricional e a composição corporal devem ficar prejudicados.

1.2 Justificativa

A deficiência e variação do nível sérico de VD em pacientes submetidos ao TCTH não costuma ser observada, muitas vezes por não ser investigada. Devido a sua alta morbidade e possível correlação com DECH, ela deve ser considerada nesse

grupo de pacientes. Desta forma foi instituído na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein um protocolo de coleta de VD durante o TCTH alogênico. A partir destes dados considera-se indispensável a avaliação da deficiência e variação da VD em pacientes submetidos ao TCTH antes e após o início do protocolo institucional.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

Determinar a variação dos níveis séricos de 25 (OH) D e verificar a efetividade do protocolo institucional em pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Verificar a prevalência de deficiência de VD em pacientes submetidos ao TCTH alogênico na avaliação pré-TCTH.
- Comparar níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH dos pacientes que realizaram TCTH antes do início do protocolo e após o início do protocolo institucional.
- Avaliar a variação dos níveis séricos de 25 (OH) D nos primeiros 100 dias.
- Correlacionar níveis séricos de VD com o desenvolvimento de DECH aguda e crônica.
- Observar a correlação entre suplementação de VD e níveis séricos durante o TCTH.
- Avaliar a intensidade da perda ponderal e o comprometimento do estado nutricional através dos parâmetros fornecidos pelo exame de BIA e IMC durante o TCTH.
- Observar a correlação entre níveis séricos de VD e estado nutricional, mediante os resultados fornecidos pela BIA e IMC.
- Correlacionar IMC e AF com incidência de DECH aguda, DECH crônica e mortalidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

O TCTH é o procedimento denominado quando células-tronco hematopoiéticas (CTH) são infundidas com a intenção de substituir o sistema hematológico total ou parcial.⁽²⁰⁾ É um processo de infusão intravenosa, com o objetivo de restabelecer a hematopoiese ou tratar malignidades. O termo TCTH substituiu o termo Transplante de Medula Óssea (TMO), pois as CTH podem ser derivadas do sangue de cordão umbilical (SCU) e sangue periférico (SP), além da medula óssea (MO).^(21,22)

O tipo de doador categoriza o tipo de TCTH em transplante autólogo, singênico, alogênico aparentado, alogênico não aparentado e alogênico haploidêntico.⁽²⁰⁾ Onde, no TCTH singênico as células recebidas são de um irmão gêmeo, geneticamente idênticas às do receptor, já no TCTH alogênico as células transplantadas não são geneticamente idênticas às do receptor, podendo ser de um doador aparentado ou não, e no TCTH autólogo as CTH utilizadas são as do próprio receptor.⁽²¹⁾

Aproximadamente 20.000 transplantes por ano são realizados nos Estados Unidos.⁽²³⁾ No Brasil, em 2016 foram realizados 2.362 transplantes, um aumento de 12% quando comparado com 2015.⁽²⁴⁾

O número de transplantes realizados por ano deve aumentar ainda mais devido aos avanços na terapia, como: condicionamento com intensidade reduzida, novas indicações para o TCTH e doadores alternativos. Atualmente quase todos os pacientes que necessitam de um TCTH encontram um doador.⁽²³⁾

Os principais fatores de risco para desfecho pós TCTH incluem: estágio da doença, idade do paciente, tempo entre o diagnóstico e o transplante, e nos TCTH alogênicos, a histocompatibilidade do doador/receptor e combinação sexual doador/receptor.⁽²⁰⁾

2.1.1 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas - Alogênico

O TCTH alogênico é o tratamento padrão para uma variedade de doenças hematológicas malignas, diversas imunodeficiências, desordens metabólicas e alguns defeitos hematopoiéticos.⁽²²⁾

As características do TCTH alogênico, incluem: a infusão do enxerto livre de doença, com linfócitos imunologicamente competentes, capaz de mediar uma reação contra antígenos estranhos. Essa propriedade pode ser considerada uma vantagem se a resposta imunológica atuar diretamente contra as células malignas, aumentando a eficiência do tratamento a medida em que os linfócitos transplantados atacam as células neoplásicas remanescentes no receptor, denominado enxerto contra neoplasia, erradicando a doença e reduzindo as chances de recidiva. No entanto, se a resposta imunológica agir diretamente contra os tecidos normais, a expansão e ativação das células T alorreativas podem levar a destruição dos tecidos, desencadeando a DECH.^(21,22) A DECH pode ser aguda ou crônica, e é considerada a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico.⁽¹²⁾

A escolha do doador no transplante alogênico leva em consideração diversos fatores, como: tipo da doença, estágio da doença e urgência na obtenção do doador. Quando se considera realizar um TCTH alogênico, um irmão 100% compatível é a fonte doadora de preferência. Todavia, para pacientes que não tem um irmão 100% compatível, as alternativas de transplante giram em torno da busca por um doador não aparentado, sangue de cordão umbilical ou um doador haploidêntico.⁽²²⁾

A maior desvantagem em utilizar um doador não aparentado é o tempo médio necessário para identificar um doador HLA compatível. Nos Estados Unidos este período pode durar de 2-3 meses, o que pode ser muito tempo em casos de doenças de rápida progressão. No Brasil, sabe-se que a espera é ainda maior. Uma alternativa para reduzir a espera é a utilização do SCU ou a realização de um TCTH alogênico haploidêntico.⁽²²⁾

O doador haploidêntico é definido como um doador familiar, onde apenas um haplótipo de HLA é geneticamente idêntico ao do paciente. As vantagens incluem: a disponibilidade para quase todos os pacientes, a possibilidade de escolha entre o melhor candidato a doador na família, a rápida realização do transplante, evitando

atraso do procedimento para obtenção do doador e o fácil acesso para terapias celulares derivadas do doador, se necessário pós TCTH.⁽²⁰⁾

As desvantagens em se realizar um TCTH alogênico haploidêntico são o aumento do risco de rejeição, de desenvolvimento de DECH e da severa desregulação imune. A princípio o TCTH alogênico haploidêntico era restrito apenas para uso em crianças, porém após a redução de intensidade nos regimes de condicionamento, houve um aumento da sua aplicabilidade em adultos.⁽²²⁾

2.1.1.1 Tipos de Condicionamento

Após a identificação da fonte de CTH, o paciente será submetido a um regime de condicionamento. Os regimes de condicionamento utilizam uma combinação de quimioterapia com ou sem radiação, podendo conter um radioimunoconjugado e/ou anticorpos monoclonais que atinjam as células T.⁽²²⁾

A escolha do regime de condicionamento depende do tipo de doença que está sendo tratada. Os primeiros regimes de condicionamento foram criados para permitir a administração de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia para erradicação da doença, e promoção da adequada imunossupressão, evitando a rejeição do enxerto. As altas doses de quimioterapia e radioterapia utilizadas são denominadas mieloablativas, devido a mielossupressão e imunossupressão em que o paciente é submetido, doses que seriam consideradas fatais se não houvesse a infusão de CTH.⁽²²⁾

O TCTH alogênico com condicionamento mieloablativo vem sendo realizado com sucesso em pacientes com mais de sessenta anos. No entanto, sabe-se que a sobrevida pós TCTH reduz com a idade, limitando a sua realização.⁽²²⁾

Todavia, após a demonstração de que o efeito enxerto contra neoplasia, desempenha um papel central na eficácia da terapêutica, levantou-se a hipótese de que talvez não seja essencial realizar um condicionamento mieloablativo para erradicar a doença. Desta forma, o condicionamento não mieloablativo foi desenvolvido com menor intensidade do que o mieloablativo, possibilitando a imunossupressão e enxerto de CTH do doador, sem causar grande toxicidade ao paciente.⁽²²⁾

Os regimes de condicionamento não mieloablativos e de intensidade reduzida, reduziram a morbimortalidade precoce pós-TCTH, possibilitando a indicação de TCTH alogênico para pacientes idosos e debilitados.⁽²²⁾

2.1.2 Infecções e Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Devido a utilização de agentes imunossupressores pós-TCTH, pacientes submetidos ao TCTH alogênico estão mais susceptíveis a infecções, principalmente infecções fúngicas e virais. Aspergilose é a causa de morte mais comum pós-TCTH, e pacientes recebendo corticoides para tratamento de DECH podem apresentar um risco ainda maior.⁽²²⁾

As infecções por citomegalovírus (CMV) também são frequentes em pacientes submetidos ao TCTH, mas já diminuíram consideravelmente após a inclusão do monitoramento para reativação de CMV e a administração preventiva de ganciclovir antes da manifestação da doença.⁽²²⁾

2.1.3 Doença do Enxerto contra Hospedeiro

A DECH pode ser descrita como aguda ou crônica. No passado a presença de qualquer manifestação entre os primeiros 100 dias pós-TCTH alogênico, era caracterizado como DECH aguda e após os 100 primeiros dias do TCTH, DECH crônica.⁽²⁵⁾ No entanto, sabe-se que a DECH aguda pode persistir, recorrer ou se apresentar após 3 meses do TCTH, particularmente em pacientes que receberam condicionamento de intensidade reduzida. Portanto, o Consenso atual recomenda que a distinção entre a DECH aguda e crônica seja feita através de suas manifestações clínicas.⁽²⁶⁾

2.1.3.1 Doença do Enxerto contra Hospedeiro Aguda

Os fatores de risco para o desenvolvimento da DECH aguda incluem: doador feminino, paciente ou doador com idade avançada, doador ou paciente soropositivo para CMV e doador não aparentado. A DECH aguda pode manifestar na pele, trato

gastrointestinal (TGI) e fígado, e sua severidade é descrita em graus, de I-IV, onde grau I (leve) e grau IV (severa).⁽²²⁾

A incidência de DECH aguda (grau II-IV) em receptores HLA idênticos, em uso de ciclosporina e metotrexato, profilaxia utilizada para DECH, é de aproximadamente 40%.⁽²²⁾ A classificação da DECH aguda é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação da DECH aguda.

| Estadiamento clínico | | | | |
|----------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------|------------------|
| | Pele | Fígado | Intestino | |
| + | Erupção cutânea < 25% | Bilirrubina total 2-3 mg/dL | Diarreia | 500-1000 ml/dia |
| ++ | Erupção cutânea 25-50% | Bilirrubina total 3-6 mg/dL | Diarreia | 1000-1500 ml/dia |
| +++ | Eritrodermia generalizada | Bilirrubina total 6-15 mg/dL | Diarreia > 1500 ml/dia | |
| ++++ | Descamação e bolhas | Bilirrubina total >15 mg/dL | Dor, com ou sem íleo | |

Fonte: Adaptado de S. Giralt e M.R.Bishop.⁽²²⁾

| Classificação clínica | | | | |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|
| Grau | Pele | Fígado | Intestino | Status de performance |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I | + até ++ | 0 | 0 | 0 |
| II | + até +++ | + | + | + |
| III | ++ até +++ | ++ até +++ | ++ até +++ | ++ |
| IV | ++ até ++++ | ++ até ++++ | ++ até ++++ | +++ |

Fonte: Adaptado de S. Giralt e M.R.Bishop.⁽²²⁾

2.1.3.2 Doença do Enxerto contra Hospedeiro Crônica

A DECH crônica ocorre em 20-50% dos sobreviventes a longo prazo. Pacientes idosos que apresentaram DECH aguda ou receberam sangue estão mais propensos a desenvolver DECH crônica. Apenas 20% dos casos de DECH crônica não apresentam história prévia de DECH aguda.⁽²²⁾

A DECH crônica pode ser limitada ou extensa. A doença limitada inclui o envolvimento da pele com implicação mínima ou nula do fígado, enquanto que a

DECH crônica extensa apresenta envolvimento generalizado da pele com ou sem implicação dos outros órgãos.⁽²²⁾

Pacientes com doença limitada apresentam um bom prognóstico, em torno de 60-70%, enquanto paciente com doença extensa apresentam sobrevida de 20-30%. A causa mais comum de morte entre pacientes com DECH crônica está relacionada à quadros de infecções.⁽²²⁾

O diagnóstico da DECH crônica requer a distinção entre a DECH aguda, bem como a presença de pelo menos um sinal clínico de DECH crônica ou presença de uma manifestação confirmada por biopsia ou radiologia e a exclusão de outros possíveis diagnósticos, como infecções, efeitos de drogas e malignidade.^(26,27)

A pontuação das manifestações requer cuidadosa avaliação dos sinais, sintomas e resultados laboratoriais. Podendo ser classificada em DECH crônica leve, moderada e severa.⁽²⁶⁾ No Quadro 2 são apresentados os sinais e sintomas da DECH crônica.

Quadro 2. Sinais e sintomas da DECH crônica.

| Órgão | Diagnóstico (suficiente para estabelecer DECH crônica) | Distintivo (presente na DECH crônica, mas insuficiente para estabelecer diagnóstico) | Outras características | Comum (presente na DECH aguda e crônica) |
|----------------|---|--|--|---|
| Pele | Poiquilodermia Líquen-plano <i>like</i> Alterações de Esclerose Mórfea- <i>like</i> Esclerose não móvel Líquen escleroso | Despigmentação | Alteração na sudorese Idiose Ceratose Pilar Hipopigmentação Hiperpigmentação | Eritema Lesões máculo-papulosas Prurido |
| Unhas | | Distrofia Estrias longitudinais Unhas opacas, Onicólise Perda das unhas | | |
| Cabelos | | Alopecia cicatrizante ou não cicatrizante (após quimioterapia) Descamação com pápulas no couro cabeludo | Couro cabeludo com cabelos escassos, ásperos Canice precoce | |
| Boca | <i>Like-plano like</i> Placas hiperkeratóticas Restrição na abertura da boca pela esclerose | Xerostomia Mucosele Atrofia da mucosa Pseudomembranas Úlceras | | Gengivite Mucosite Eritema Dor |
| Olhos | | Sensação de areia nos olhos, ressecamento e dor Conjuntivite cicatricial | Fotofobia Hiperpigmentação periorbitária | |

| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| | | Ceratoconjuntivite seca Áreas confluentes de ceratopatia punctuada | Blefarite (eritema ao redor dos olhos com edema) | |
| Genitália | <i>Like-plano like</i> Sinéquia e estenose da vagina | Erosões Fissuras Úlceras | | |
| TGI | Membranas no esôfago Estreitamento ou estenose do terço superior e médio do esôfago | | Insuficiência do pâncreas exócrino | Anorexia Náusea; vômitos Diarreia Perda de peso; Déficit de crescimento (crianças) |
| Fígado | | | | Bilirrubina total, fosfatase alcalina >2 x acima limite normal ALT e AST >2 x limite normal |
| Pulmão | Bronquiolite obliterante diagnosticada com biópsia pulmonar | Bronquiolite obliterante diagnosticada com TFPs e radiologia | | |
| Músculos, fáscia e articulações | Fasciíte Articulações endurecidas ou contratura secundária a esclerose | Miosite ou polimiosite | Edema Cãibras musculares Artralgia ou artrite | |
| Hematopoiético e Imune | | | Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo- ou Autoanticorpos (AHAI e PTI) | |
| Outros | | | Derrame pericárdico e pleural Ascite Neuropatia periférica Síndrome Nefrótica Miastenia Cardíaco: anormalidade na condução ou cardiomiopatia | |

Nota: ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartate aminotransferase; TFPs - testes de função pulmonar; AIHA - anemia hemolítica autoimune; PTI - púrpura trombocitopênica idiopática.

Fonte: Bouzas e colaboradores.⁽²⁷⁾

2.2 Vitamina D

A VD é considerada um pré-hormônio, que atua na regulação da homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo juntamente com o paratormônio (PTH).⁽²⁾ Pode ser obtida através de 3 formas: síntese cutânea endógena (exposição solar), alimentação

e suplementação, sendo a exposição solar a principal fonte de VD para os seres humanos.^(2,3)

Existem duas formas de VD, a vitamina D₂ (ergocalciferol), presente nos vegetais, e a vitamina D₃ (colecalciferol), sintetizada na pele, através da ação dos raios ultravioletas, e presente nos óleos de peixe como salmão, cavala e arenque.⁽²⁾ As fontes alimentares de VD com suas respectivas porções são apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Fontes alimentares de VD.

| Alimento | Porção | Conteúdo de Vitamina D por porção |
|----------------------------|---------------|--|
| Salmão selvagem | 100g | ≈600-1.000 UI de vitamina D ₃ |
| Salmão de criação | 100g | ≈100-250 UI de vitamina D ₃ |
| Sardinha em conserva | 100g | ≈300 UI de vitamina D ₃ |
| Cavala em conserva | 100g | ≈250 UI de vitamina D ₃ |
| Atum em conserva | 100g | ≈230 UI de vitamina D ₃ |
| Óleo de fígado de bacalhau | 5 ml | ≈400-1.000 UI de vitamina D ₃ |
| Gema de ovo | 1 unidade | ≈20 UI de vitamina D ₃ |
| Cogumelos frescos | 100g | ≈100 UI de vitamina D ₂ |
| Cogumelos secos ao sol | 100g | ≈1.600 UI de vitamina D ₂ |

Fonte: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).⁽²⁾

Como pode-se observar no quadro anterior, alimentos fontes de VD são escassos e muitas vezes não são consumidos na quantidade adequada pela população brasileira. Alguns países como, Estados Unidos, Canadá e a União Europeia fortificam seus alimentos. Os principais alimentos fortificados são: leite (100 IU em 240ml), cereais (100 UI em 1 porção), suco de laranja (100 UI em 240 ml), iogurtes (100 IU por porção) e margarina.⁽¹⁾ No Brasil a fortificação dos alimentos ainda não foi instituída.

Segundo o Instituto de Medicina (IOM) os valores para classificação de VD são observados através dos níveis séricos de 25 (OH) D, onde resultados inferiores a 20 ng/ml (<50 nmol/L), são classificados em deficiência de VD, resultados iguais ou superiores a 20 ng/ml (≥50 nmol/L), suficiência de VD.⁽¹⁾ Todavia, a Sociedade Americana de Endocrinologia considera deficiência de VD níveis séricos ≤20ng/ml (≤50 nmol/L), insuficiência de VD de 21-29 ng/ml (52,5 nmol/L – 72,5 nmol/L) e suficiência de VD ≥30 ng/ml (75 nmol/L).⁽⁶⁾

A principal causa de deficiência de VD é a inadequada exposição solar ^(28,29), em conjunto com o uso do protetor solar, o qual reduz a síntese de VD em 95%. É importante observar que a VD também pode variar de acordo com a raça, latitude e estado nutricional. Indivíduos da raça negra possuem proteção solar natural e exigem de 3 à 5 vezes mais exposição solar para sintetizar a mesma quantidade de VD que indivíduos da raça branca⁽²⁸⁾, apresentando níveis de 25 (OH) D inferiores em aproximadamente 50% dos casos.⁽³⁰⁾

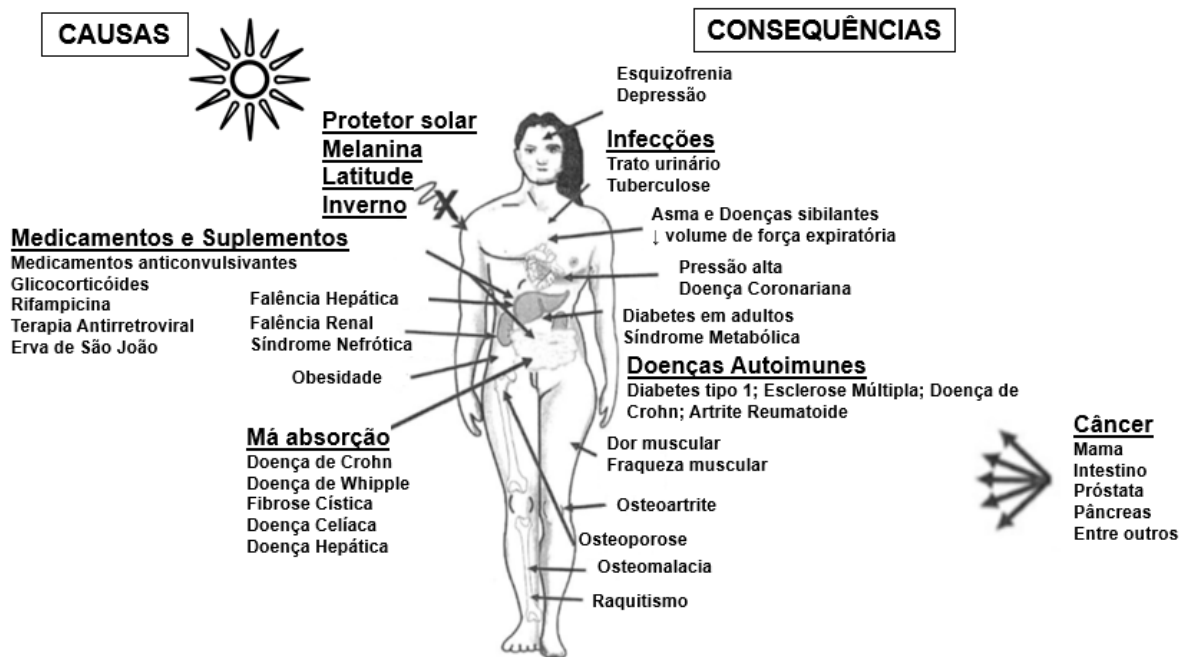
Sabe-se que níveis séricos de VD são inversamente proporcionais a latitude, e isso se deve a quantidade de exposição aos raios UVB que também é inversamente proporcional à latitude, de modo que a exposição solar é maior nas regiões equatoriais do que em regiões de latitudes acima de 37 graus norte. Sendo, portanto, maior a exposição aos raios UVB durante o verão do que no inverno.⁽³¹⁾

Estudos demonstram a relação inversa entre níveis séricos de 25 (OH) D e índice de massa corpórea (IMC) (kg/m^2), onde indivíduos obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) apresentam uma tendência maior para desenvolver deficiência de VD.⁽³²⁾ Isso ocorre devido ao sequestro da VD pelo tecido adiposo, contribuindo para a redução dos níveis de 25 (OH) D circulante. Assim sendo, se o aumento da adiposidade reduz níveis séricos de 25 (OH) D, a perda de massa gorda significa aumento do nível dos mesmos.⁽³³⁾

Diversos estudos reportaram a associação positiva entre perda de peso (5-10%) e aumento de níveis séricos de 25 (OH) D. Todavia, revisões e meta-análises demonstram que o aumento dos níveis séricos de 25 (OH) D é menor do que o esperado nesses casos. Uma das razões para o pequeno aumento da 25 (OH) D pode ser a proporção de perda de gordura visceral e gordura subcutânea, visto que a gordura visceral contém aproximadamente 20% mais VD intacta do que a gordura subcutânea.⁽³³⁾

Outras causas da deficiência de VD estão relacionadas a má absorção intestinal de gorduras, gastropastia prévia, síndrome nefrótica, doenças crônicas, alguns tipos de linfomas, hiperparatireoidismo e a utilização de medicamentos, como anticonvulsivantes, antirretrovirais e glicocorticóides.⁽⁶⁾

As causas e possíveis consequências da deficiência de VD são resumidas na Figura 1.



Fonte: Traduzido de Holick and Chen.⁽²⁸⁾

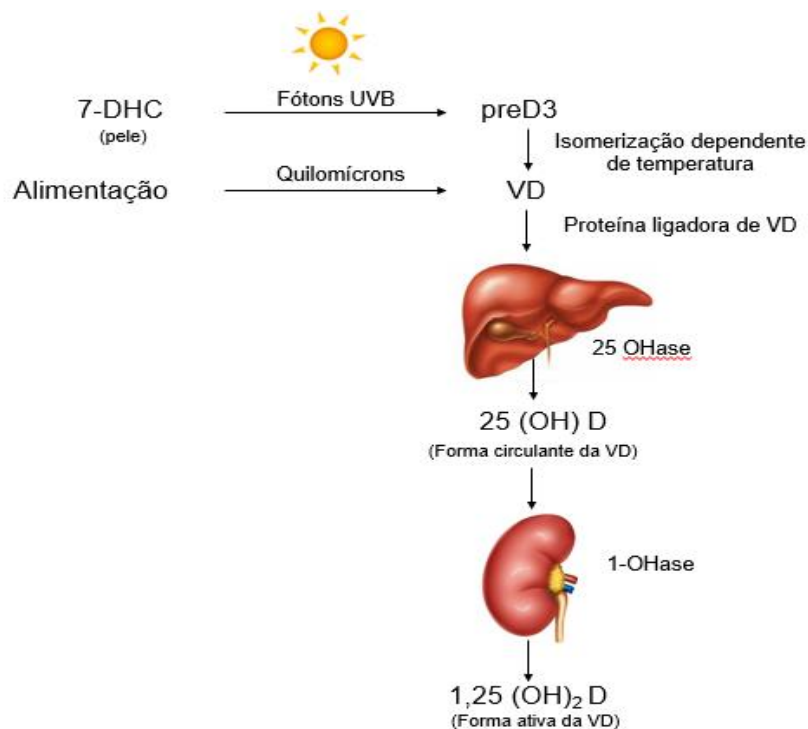
Figura 1. Causas e Consequências da deficiência de Vitamina D.

Como apresentado na Figura 1, a VD é essencial em funções relacionadas ao metabolismo ósseo. Em crianças, a sua deficiência pode causar redução do crescimento e raquitismo, e em adultos acelera e/ou precipita a osteopenia e osteoporose, aumentando o risco de fraturas e fraqueza muscular. Todavia, também está relacionada com a fisiopatogênese de diversas outras doenças, como: infecções, doenças autoimunes, câncer, dentre outras.⁽²⁸⁾

2.2.1 Metabolismo da Vitamina D

A VD ingerida é incorporada em quilomícrons, que são absorvidos para o sistema linfático e venoso. A VD absorvida é biologicamente inerte e requer hidroxilação no fígado e uma adicional hidroxilação no rim, para se transformar na sua forma biologicamente ativa. Desta forma, durante a exposição solar, o 7-de-hidrocolesterol (7-DHC), precursor da VD presente na pele é convertido em pré-vitamina D (preD₃) através da ação dos fótons UVB. Segue-se uma isomerização dependente de temperatura que converte a preD₃ em VD ou colecalciferol. A VD (D₂ ou D₃), originária da radiação solar e das fontes alimentares, é transportada para o

fígado através da proteína ligadora de VD. No fígado, através da ação da enzima D-25-hidroxilase (25 OHase), o colecalciferol sofre uma hidroxilação do carbono 25 e se converte em 25 (OH) D. Nos rins a 25 (OH) D sofre uma nova hidroxilação pela enzima 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase (1-OHase) e se converte em calcitriol, forma biologicamente ativa da VD, 1,25-dihidroxi-vitamina D [1,25 (OH)₂ D]. Conforme apresentado na Figura 2. ^(3,28,34)



Fonte: Adaptado e traduzido de Holick and Chen.⁽²⁸⁾

Figura 2. Representação da síntese e metabolismo da Vitamina D.

A produção de 1,25 (OH)₂ D é rigidamente regulada pelos hormônios plasmáticos da paratireoide e pelos níveis séricos de cálcio e fósforo. Sabe-se também que a eficácia na absorção de cálcio e fósforo renal e intestinal é aumentada na presença da 1,25 (OH)₂ D.⁽³⁾

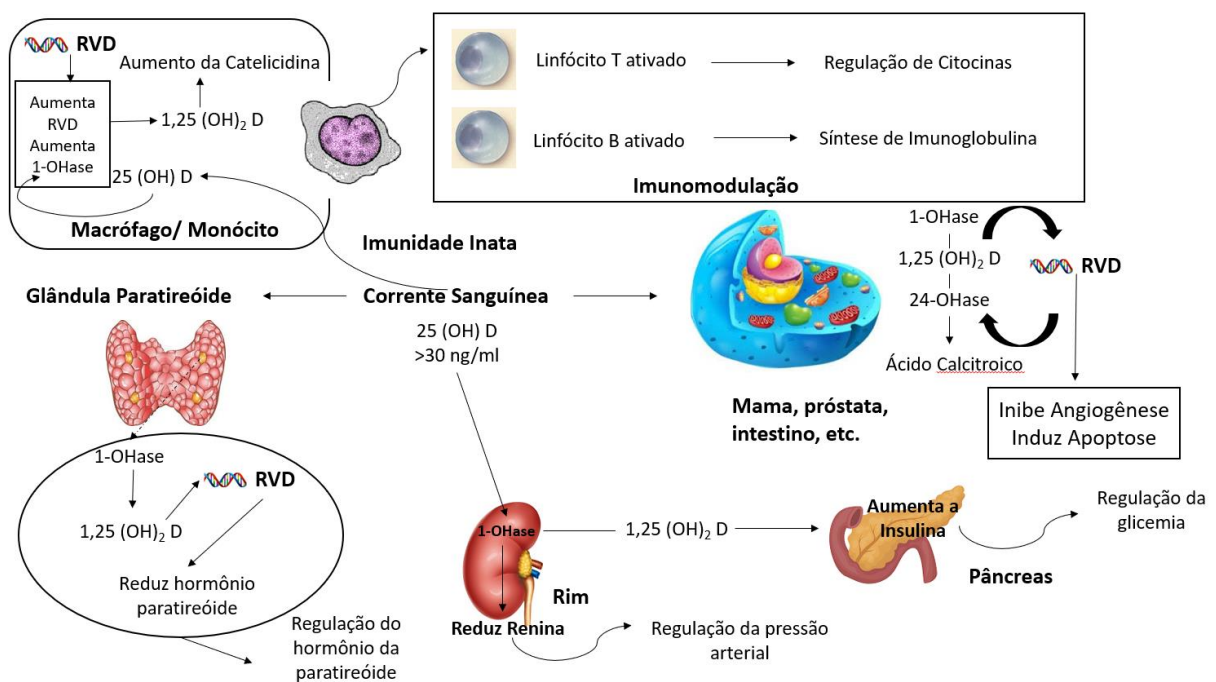
Na deficiência de VD, apenas 10 a 15% do cálcio e cerca 60% do fósforo ingerido são absorvidos. Em contrapartida, níveis adequados de VD são capazes de aumentar a absorção do cálcio e do fósforo em 30-40% e 80%, respectivamente, devido a interação entre a 1,25 (OH)₂ D e seu receptor de VD.⁽⁶⁾

Diversas células e tecidos presentes no cérebro, mama, próstata, intestino dentre outros, bem como células imunes, possuem o RVD e respondem a ação da

1,25 (OH)₂ D, além de algumas células e tecidos também expressarem a enzima 1-OHase. A descoberta do RVD despertou a pesquisa de novos mecanismos de ação da VD.⁽³⁾

Sabe-se que mais de 200 genes são controlados direta ou indiretamente pela 1,25 (OH)₂ D, incluindo genes responsáveis pela regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose e angiogênese. Reduzindo a proliferação celular de células normais e tumorais.⁽³⁾

As ações da 1,25 (OH)₂ D relacionadas a regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose, angiogênese e efeito imunomodulador estão exemplificadas na Figura 3.



Fonte: Traduzido de Holick.⁽³⁾

Figura 3. Metabolismo da 25 (OH) D em 1,25 (OH)₂ D em outras funções não correlacionadas ao cálcio e fósforo.

Conforme exemplificado na Figura 3, quando o macrófago ou monócito é estimulado por um agente infeccioso, a expressão do RVD e da enzima 1-OHase aumenta. Níveis séricos ≥ 30 ng/mL de 25 (OH) D promovem o substrato adequado para a 1-OHase presente no macrófago/monócito transformar a 25 (OH) D, em sua forma ativa 1,25 (OH)₂ D. A 1,25 (OH)₂ D viaja até o núcleo, onde aumenta a expressão da catelicidina, peptídeo capaz de promover a imunidade inata e induzir a

destruição de agentes infecciosos. Também é provável que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ produzida em monócitos ou macrófagos, seja liberada para atuar localmente em linfócitos T, que regulam a síntese de citocinas, e linfócitos B, que controlam a síntese de imunoglobulinas. Portanto, na deficiência de VD os monócitos e/ou macrófagos ficam impedidos de iniciar a resposta imune inata.⁽³⁾

Estudos reforçam que na presença de níveis séricos de VD ≥ 30 ng/mL, o risco de desenvolver um câncer é reduzido, devido à sua produção local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nos tecidos. A produção local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pode regular uma variedade de genes, como os genes que controlam a proliferação celular, os que inibem a angiogênese e os que induzem a diferenciação e apoptose, como explicado na Figura 3. Assim sendo, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ contempla a tarefa de manter a proliferação e a diferenciação celular normal. Contudo, a conversão local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ não influencia o metabolismo do cálcio, pois a presença de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no tecido induz a expressão da enzima 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase (24-OHase), enzima capaz de converter a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em ácido calcitroico, forma biologicamente inerte, fazendo com que a VD produzida localmente não entre na circulação sanguínea.⁽³⁾

A Figura 3, também exemplifica a ação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na regulação do hormônio da paratireoide, na regulação da glicemia e na pressão arterial, que serão apresentadas a seguir.

A glândula paratireoide apresenta a ação da enzima 1-OHase e realiza a conversão local de $25(\text{OH})\text{D}$ em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se conecta no RVD inibindo a expressão e síntese do hormônio da paratireoide. Já a regulação da pressão arterial ocorre através da presença de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ produzida no rim e a sua capacidade de reduzir a produção de renina, enzima responsável pela vasoconstrição. Outra ação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ produzida pelo rim é estimular a secreção de insulina nas ilhotas de Langerhans, regulando a glicemia.⁽³⁾

2.2.2 Ingestão diária recomendada e tratamento da deficiência de Vitamina D

No Quadro 4 são apresentadas as doses de ingestão diária recomendadas para manutenção de níveis séricos de VD para a população geral e população de risco. Indivíduos com má absorção intestinal, obesidade ou em uso de medicamentos que

podem interferir na absorção da VD podem necessitar de uma dose de suplementação maior.⁽²⁾

Quadro 4. Ingestão diária de Vitamina D recomendada para população geral e para população de risco no Brasil.

| Faixas etárias | População geral (UI) | População de risco (UI) |
|----------------|----------------------|-------------------------|
| 0-12 meses | 400 | 400-1.000 |
| 1-8 anos | 400 | 600-1.000 |
| 9-18 anos | 600 | 600-1.000 |
| 19-70 anos | 600 | 1.500-2.000 |
| >70 anos | 800 | 1.500-2.000 |

Fonte: SBEM.⁽²⁾

As recomendações padronizadas pelo IOM⁽¹⁾ em 2011 diferem das recomendações brasileiras apenas na faixa etária de 1-8 anos, onde se recomenda ingestão de 600 UI/dia e não 400 UI como a SBEM.⁽²⁾

No Quadro 5 são apresentados as condições clínicas esperadas de acordo com o nível sérico de 25 (OH) D.

Quadro 5. Níveis séricos de 25 hidroxivitamina D e condição clínica.

| ng/mL | nmol/L | Condição clínica |
|--------|--------|---|
| <12 | <30 | Raquitismo em lactentes e crianças, e osteomalácia em adultos. |
| 12-<20 | 30-<50 | Geralmente considerado inadequado para saúde óssea e para manutenção da saúde de uma forma geral em indivíduos saudáveis. |
| ≥20 | ≥50 | Geralmente considerado adequado para saúde óssea e para manutenção da saúde de uma forma geral em indivíduos saudáveis. |
| >50 | >125 | Efeitos adversos para manutenção da saúde. |

Fonte: IOM.⁽¹⁾

O esquema utilizado atualmente para repor os estoques corporais de VD em indivíduos com deficiência (<20ng/ml) são de 50.000 UI/semana ou 7.000 UI/dia por 6-8 semanas, com dose de manutenção de acordo com a faixa etária e condições

concomitantes, variando entre 400 à 2.000 UI/dia para adultos e entre 1.000 à 2.000 UI/dia para idosos.⁽²⁾

De acordo com a SBEM⁽²⁾, a vitamina D₃ quando administrada nas posologias descritas acima é segura. Não sendo observado sinais de toxicidade, como hipercalcemia e hipercalciúria, com doses de até 10.000 UI/dia por cinco meses.⁽²⁾

2.3 Vitamina D e as Doenças Crônicas não Transmissíveis

2.3.1 Vitamina D e *Diabetes Mellitus*

Estudos epidemiológicos observaram correlação entre a suplementação de VD na gestação e/ou infância com redução do risco de desenvolver *Diabetes Mellitus* (DM) tipo 1. Sabe-se que a deficiência de VD na infância está fortemente associada com o aumento no risco de desenvolver DM tipo 1 quando adulto.⁽³⁵⁾

Estudos observacionais também comprovaram a importância da VD no controle da glicemia, onde pacientes com níveis sérios superiores de VD, apresentaram melhor controle glicêmico.⁽³⁵⁾ Todavia, o mecanismo de ação da 25 (OH) D na DM tipo 1 ainda não foi bem esclarecido, apresentando resultados conflitantes entre os estudos.⁽³⁶⁾

Estudos transversais sugerem relação inversa entre níveis séricos de VD com incidência de DM tipo 2 e Síndrome Metabólica (SM).⁽³⁵⁾ Alguns estudos clínicos e meta-análises demonstraram que a suplementação de VD melhorou significativamente o controle glicêmico e os parâmetros metabólicos em indivíduos pré-diabéticos e diabéticos. O efeito positivo da suplementação de VD também foi observado em gestantes que apresentam diabetes gestacional.⁽³⁶⁾

2.3.2 Vitamina D, Hipertensão Arterial e Doenças Cardiovasculares

O Sistema Renina-Angiotensina (SRA) é a chave para a regulação da pressão arterial, dos eletrólitos e da homeostase. O inadequado funcionamento do SRA é um fator de risco para o desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Doença Cardiovascular (DCV).⁽³⁶⁾ Conforme demonstrado anteriormente o calcitriol é capaz de regular o SRA, reduzindo, portanto, a expressão da renina.

Estudos epidemiológicos demonstraram associação inversa entre níveis séricos de VD e risco para desenvolver HAS. No entanto, não foi observado efeito positivo da suplementação de VD na pressão arterial em indivíduos hipertensos.⁽³⁶⁾

A deficiência de VD também está correlacionada com fatores de risco cardiovascular, como aumento da incidência de dislipidemias (DLP), HAS, obesidade e DM.⁽³⁷⁾

As células cardiovasculares e inflamatórias são capazes de sintetizar a 25 (OH) D em 1,25 (OH)₂ D localmente, evidenciando, a sua importância para o sistema cardiovascular.⁽³⁷⁾

Estudos longitudinais e observacionais reportam associação entre níveis séricos de 25 (OH) D e risco cardiovascular, especialmente para Acidente Vascular Cerebral (AVC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e mortalidade cardiovascular. No entanto, estudos com suplementação de VD ainda não observaram efeito benéfico.⁽³⁵⁾

2.3.3 Vitamina D e Doenças Autoimunes

Estudos têm demonstrado associação entre baixos níveis séricos de 25 (OH) D e baixa ingestão de VD com aumento no risco de desenvolver Esclerose Múltipla (EM). Pesquisas com suplementação de VD observaram resultados positivos em pacientes com EM, com melhora na qualidade de vida, redução da atividade da doença e baixa frequência de recidiva.⁽³⁶⁾

Assim como na EM, no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) a VD também desempenha um papel importante. Estudos demonstraram que a hipovitaminose D é frequente em pacientes com LES e está correlacionada com maior atividade da doença. A suplementação de colecalciferol demonstrou um efeito benéfico em pacientes com LES, reduzindo a atividade da doença e sintomas como a fadiga.⁽³⁶⁾

Desta forma, recomenda-se a investigação de deficiência de VD durante o tratamento da doença autoimune e se constatada, a mesma deve ser corrigida.

2.4 Vitamina D e Câncer

A VD é um dos hormônios de regulação celular mais potentes. Estudos recentes sugerem correlação entre o câncer e a VD, devido aos seus efeitos anticancerígenos, já citados anteriormente^(8,9), efeitos estes, controlados pelo RVD.⁽³⁸⁾

Estudos in vitro sugerem que a VD apresenta um papel protetor em relação ao câncer. Concomitantemente, estudos epidemiológicos observaram uma relação inversa entre incidência do câncer, mortalidade e níveis séricos de 25 (OH) D.⁽³⁹⁾ Diversos estudos observacionais demonstraram um efeito benéfico da VD em relação ao risco de desenvolver câncer de intestino, mama, próstata e ovário.⁽³⁰⁾ Evidenciando, seu papel na redução do risco, incidência e mortalidade por câncer.

O primeiro trabalho envolvendo VD e câncer foi publicado em 1937, quando os pesquisadores Peller e Stephenson⁽⁴⁰⁾ levantaram a hipótese de que a exposição solar poderia reduzir o risco de câncer. Em 1941, foi demonstrada a associação entre latitude e mortalidade por câncer.⁽⁴¹⁾ E apenas a partir da década de 1980 foi observada uma possível relação entre baixas concentrações de VD e alto risco para desenvolver câncer de cólon, mama, ovário e próstata em altas latitudes dos EUA.^(42–46)

Em estudo de prevalência realizado com 160 pacientes oncológicos recém diagnosticados foi observada alta incidência de hipovitaminose D, onde 32% dos pacientes apresentavam deficiência de VD e 42% insuficiência. Onde, o nível sérico abaixo da mediana foi correlacionado com pacientes em estágio avançado da doença.⁽⁴⁷⁾

A revisão sistemática e meta-análise realizada por Li et al⁽⁴⁸⁾, observou correlação entre níveis séricos de 25 (OH) D e sobrevida global em pacientes com câncer. Onde a cada aumento de 10 nmol/L de VD, foi observada uma redução de 4% na mortalidade. Indicando que altos níveis de 25 (OH) D no diagnóstico estão correlacionados com melhores desfechos em pacientes com câncer de intestino, mama e linfomas. Resultados limitados, no entanto, favoráveis foram encontrados para câncer de pulmão, estômago, próstata, leucemia e melanoma.⁽⁴⁸⁾

Em estudo realizado por Giovannucci et al⁽⁴⁹⁾, após a suplementação de 1500 UI/dia de 25 (OH) D foi encontrada uma redução de 17% na incidência e de 29% na mortalidade por câncer.

Deste modo, a hipovitaminose D está associada com o risco de desenvolver câncer, aumento da mortalidade e piora no prognóstico. Demonstrando que a manutenção de uma quantidade adequada de VD pode ser uma abordagem promissora para a prevenção e/ou tratamento do câncer, sem impor grandes custos financeiros ou efeitos adversos. Consequentemente, alguns estudos propõem a suplementação da VD para pacientes oncológicos.⁽⁵⁰⁾

2.4.1 O Receptor da Vitamina D

O RVD é expresso de forma diferente nos diversos tipos de câncer, como no câncer de mama, ovário e outros. Os polimorfismos do RVD podem desregular a atividade da VD, interferindo na sua função e no risco de desenvolver o câncer.⁽³⁹⁾

Numerosos são os polimorfismos identificados do gene RVD, que apresentam a capacidade de influenciar a afinidade do receptor, a ligação ao DNA nuclear, a transcrição do RNA e a síntese proteica. A presença de um alelo no polimorfismo pode proporcionar maior ou menor atividade RVD. Além disso, sabe-se que os genótipos de RVD variam de acordo com a etnia.⁽⁵¹⁾

Estados americanos com grande concentração de indivíduos da raça negra, como Chicago, Cleveland e Detroit, apresentam alta incidência de mortalidade por câncer de intestino se comparadas com estados com predominância de indivíduos da raça branca. Estudos demonstram que a mortalidade por câncer de intestino, mama, próstata e ovário é maior em indivíduos negros.⁽³⁰⁾

Diferentes graus de evidências suportam a correlação entre VD, RVD e câncer, são elas:⁽⁴⁶⁾

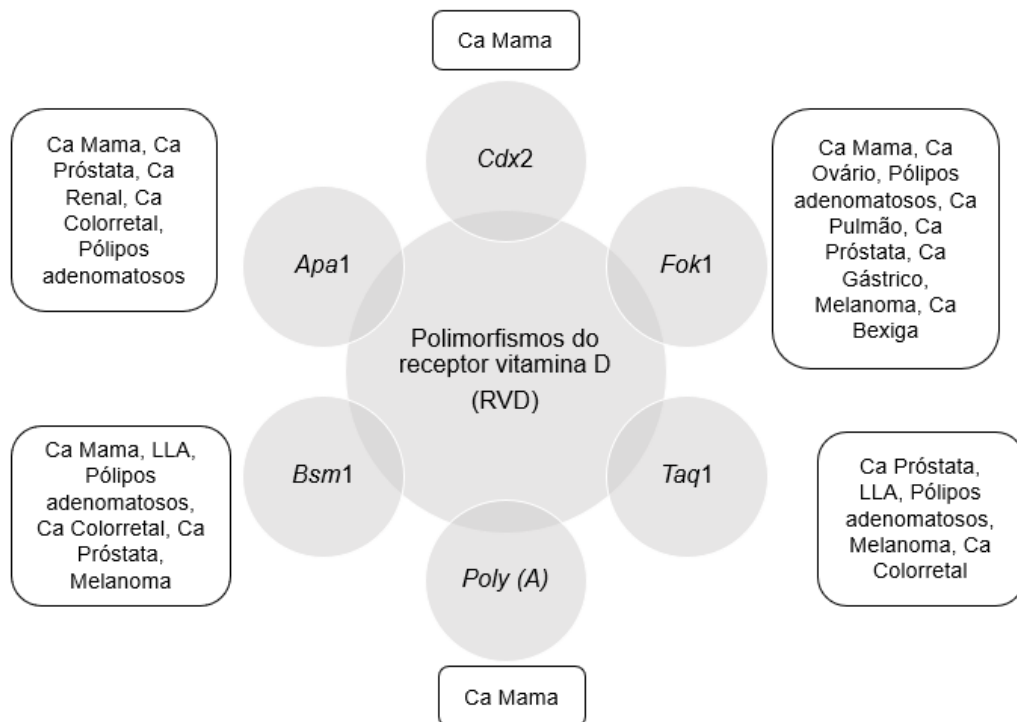
- A irradiação solar e a presença de VD reduz o risco de morte por câncer;
- A baixa ingestão de VD está associada com o aumento do risco de câncer;
- Altos níveis de VD circulante estão associados com a redução do risco de desenvolver câncer;
- A agressividade do câncer no verão é menor uma vez que a produção de VD é maior;
- Os polimorfismos genéticos do RVD afetam o risco de desenvolver câncer.

Os polimorfismos e genótipos do RVD são mais de quatrocentos e setenta. No entanto, os mais importantes e estudados até o momento são *Fok1*, *Bsm1*, *Taq1*, *Apa1* e *Poly (A)*.⁽⁴⁶⁾

As meta-análises realizadas por Gnagnarella *et al*⁽⁵¹⁾ e Raimondi e colaboradores⁽⁵²⁾, sugerem que os polimorfismos, *Fok1* e *Bsm1* podem determinar fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, com efeito diferencial por etnia.

A meta-análise realizada por Serrano e colaboradores⁽³⁹⁾ que avaliou os polimorfismos *Cdx2*, *Taq1* e *Apa1* em diferentes grupos étnicos e diferentes tipos de câncer encontrou que *Cdx2* está associado com um aumento em 12% do risco de desenvolver câncer. No entanto, os polimorfismos *Taq1* e *Apa1* não apresentaram associação significativa com o risco de desenvolver câncer neste trabalho.⁽³⁹⁾

A revisão sistemática realizada por Rai *et al*⁽⁵³⁾ associou a presença de diferentes polimorfismos e o aumento do risco de desenvolver câncer. Conforme esquema apresentado na Figura 4.



Nota: Ca – Câncer; LLA – Leucemia Linfóide Aguda

Fonte: Adaptado de Rai *et al.* ⁽⁵³⁾

Figura 4. Polimorfismos do RVD associados com o aumento do risco de câncer.

Os polimorfismos citados na Figura 4 estão associados com um aumento no risco de desenvolver um determinado tipo de câncer. Todavia, a sua incidência pode variar de acordo com idade, etnia e raça.⁽⁵³⁾

2.5 Vitamina D e Doenças Hematológicas

No Brasil segundo o Instituto Nacional de Câncer estima-se para 2018, 10.800 novos casos de leucemia, 2.530 novos casos de linfoma de Hodgkin (LH) e 10.180 novos casos de linfoma não Hodgkin (LNH).⁽⁵⁴⁾ Nos Estados Unidos segundo dados do American Cancer Society, para 2019 serão 61.780 novos casos de leucemia, 8.110 novos casos de LH e 74.200 novos casos de LNH.⁽⁵⁵⁾

A ação da VD em tumores sólidos é estudada há algum tempo. No entanto, a sua relação com a doença hematológica começou a ser estudada recentemente.

A incidência de deficiência e insuficiência de VD em pacientes hematológicos gira em torno de 30-67%, segundo trabalhos de Shanafelt et al⁽⁵⁶⁾, Thomas e colaboradores⁽⁵⁷⁾, Drake et al⁽⁵⁸⁾ e Hohaus et al.⁽⁵⁹⁾

Em uma meta-análise, realizada por Wang et al⁽⁶⁰⁾, com 2284 pacientes, foi observada correlação significativa entre baixos níveis de 25 (OH) D e redução da sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com doenças hematológicas. A redução da sobrevida global também foi observada em pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) que apresentavam insuficiência de VD.⁽⁵⁶⁾

Estudo prospectivo realizado por Drake et al⁽⁵⁸⁾, com 983 pacientes recentemente diagnosticados com LNH, encontrou associação entre insuficiência de VD e redução da sobrevida livre de eventos e sobrevida global em pacientes com linfoma difuso de grandes células B e linfoma de células T, dois dos linfomas mais agressivos.

Na mesma linha dos trabalhos apresentados anteriormente, segundo estudo Ricover-60⁽⁶¹⁾ realizado na Alemanha, a deficiência de VD (<8 ng/ml) é um fator prognóstico negativo para pacientes idosos com linfoma de grandes células B tratados com RCHOP.

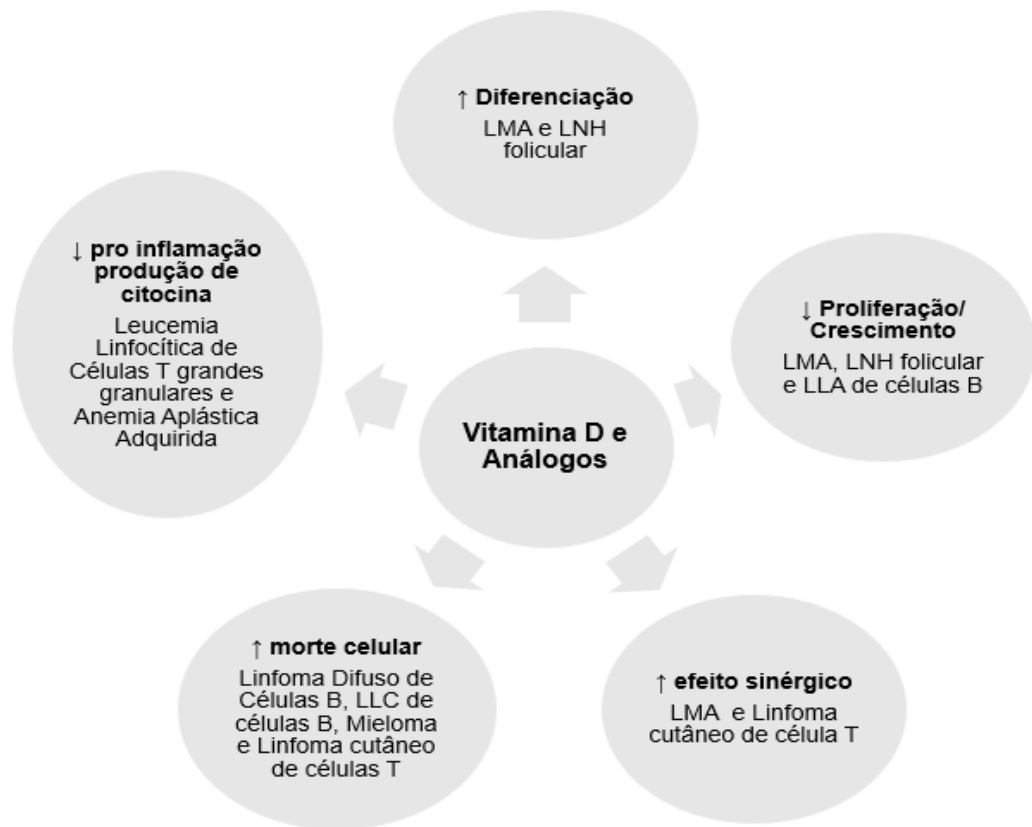
Desta forma, baixos níveis séricos de 25 (OH) D em pacientes hematológicos estão associados à baixa resposta ao tratamento, a maior agressividade da doença e a maior carga celular maligna.^(62,63) Conforme demonstrado nos trabalhos citados anteriormente, a correlação com a VD ocorre provavelmente devido à grande expressão do RVD nas doenças hematológicas. Sugerindo que as células malignas podem responder ao tratamento com VD, gerando efeitos antitumorais.⁽⁶²⁾

Consequentemente, Hohaus et al⁽⁵⁹⁾ realizaram a suplementação de 25 (OH) D em 155 pacientes recém diagnosticados com linfoma de grandes células B e avaliaram o desfecho clínico. As doses de suplementação foram 25.000 UI/dia por 1

semana e doses de manutenção de 25.000 UI/semana nas semanas subsequentes até o final do tratamento. Em pacientes com níveis séricos de VD extremamente inferiores (<10 ng/mL) a suplementação de 25.000 UI/dia foi realizada por 2 semanas e as doses de manutenção foram mantidas. Nenhum episódio de hipervitaminose ou hipercalcemia foi observado. A suplementação foi capaz de normalizar os níveis séricos de VD em 56% dos pacientes. Ao final do tratamento, foi observado que pacientes com remissão completa da doença apresentavam níveis séricos de 25 (OH) D superiores aos pacientes com remissão parcial ou doença resistente. Também foi observado que pacientes com níveis séricos de VD >20 ng/mL tiveram melhor sobrevida livre de doença quando comparados com níveis inferiores ($p=0,001$).⁽⁵⁹⁾ Demonstrando a capacidade da VD em melhorar desfechos em pacientes com linfoma de grandes células B.

Sabe-se que a VD pode exercer inúmeros efeitos nas células hematológicas malignas, como indução da diferenciação na leucemia mieloide aguda (LMA) e apoptose em linhas celulares de linfoma e leucemia. No entanto, a suplementação necessária para atingir os efeitos desejados, frequentemente está associada à hipercalcemia. Estudos para desenvolver um análogo da VD capaz de desempenhar a função anticancerígena sem causar hipercalcemia estão sendo realizados. Aumentando a expectativa de que no futuro a VD seja utilizada como terapia combinada para o tratamento de doenças hematológicas.⁽⁶²⁾

O resumo das ações anticâncer da VD nas doenças hematológicas são apresentadas na Figura 5.



Fonte: Adaptado de Kulling et al. ⁽⁶²⁾

Figura 5. Resumo das ações anticâncer da vitamina D nas doenças hematológicas.

2.6 Importância da VD no Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Estudos realizados por Rosenblatt e colaboradores⁽¹²⁾ e Duncan et al⁽⁶⁴⁾, sugerem que níveis adequados de 25 (OH) D podem beneficiar pacientes submetidos ao TCTH, devido a sua já discutida ação no sistema imunológico.

Pacientes submetidos ao TCTH apresentam alta incidência de insuficiência de VD, aproximadamente entre 65% a 89%, segundo estudos realizados por Sproat et al⁽¹⁰⁾, Joseph e colaboradores⁽⁶⁵⁾, Urbain et al⁽⁶⁶⁾ e Wallace e colaboradores.⁽⁶⁷⁾

A deficiência de VD nos pacientes submetidos ao TCTH está relacionada com a reduzida exposição solar, bem como a utilização do protetor solar, internações prolongadas, baixa aceitação alimentar e consequente baixa ingestão de alimentos fonte de VD, ao uso de medicamentos que interferem na absorção de VD, como os glicocorticoides e imunossupressores, frequentemente utilizados no tratamento da

DECH e durante o TCTH alogênico, e devido a uma provável redução da absorção intestinal decorrente da mucosite e/ou DECH de TGI.^(10,68)

Estudo de Hansson et al⁽⁶⁸⁾, realizado com 123 crianças submetidas ao TCTH alogênico acompanhadas por oito anos, observou que pacientes com doença maligna e níveis séricos ≥ 50 nmol/L, apresentaram melhor sobrevida global e menor recidiva da doença quando comparados com indivíduos com níveis séricos < 50 nmol/L.

Em estudo realizado por Wallace e colaboradores⁽⁶⁷⁾, foi observada associação entre deficiência de VD (<20 ng/mL) e redução da sobrevida em crianças submetidas ao TCTH.

2.6.1 Vitamina D e Doença do Enxerto contra Hospedeiro

A DECH é o maior obstáculo para o sucesso do TCTH alogênico. Desta forma, diversos estudos são realizados com o objetivo de reduzir a sua incidência e/ou agressividade.

Estudos realizados com ratos observaram que análogos da VD podem reduzir os sinais da DECH aguda, provavelmente através da regulação da ativação dos linfócitos T e mecanismos efetores inflamatórios.⁽⁶⁹⁾

Devido aos efeitos inibitórios da VD na proliferação de células T e na produção de citocinas, a 25 (OH) D desempenha um importante papel no controle da resposta imune que ocorre na DECH.^(11,12,70) Estudos demonstraram associação entre baixo nível sérico de VD e a presença ou progressão da DECH ou ao uso de corticoides.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

Em estudo realizado por Kreutz et al⁽⁷¹⁾, os níveis séricos de VD reduziram significativamente durante o período de aplasia. Todavia, voltaram a aumentar após a enxertia neutrofílica nos pacientes que não desenvolveram DECH aguda ou que desenvolveram DECH aguda grau I e II. Em contrapartida, pacientes com DECH grau III e IV, mantiveram baixos níveis séricos de VD e em alguns casos foi observada uma redução ainda maior.

A DECH é mediada pela ativação e expansão de linfócitos aloreativos derivados do doador, estimulado em parte por células dendríticas (CD) residuais do paciente e CDs do doador. O impacto da VD na imunidade do hospedeiro é mediada em parte, pelo seu efeito nas CDs. A VD pode inibir a maturação das CDs, resultando

em um acúmulo de CDs imaturas, proporcionando um fenótipo potencialmente imunossupressor.⁽⁷²⁾

Em um modelo animal, foi demonstrado que a VD aumenta a apoptose de CDs maduras, inibindo a aloreatividade da célula T. Portanto, a deficiência de VD pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da DECH.⁽⁷²⁾

Desta forma, corrigir a deficiência de VD e/ou manter níveis séricos adequados antes e depois do TCTH podem melhorar os desfechos em pacientes submetidos ao TCTH.⁽⁶⁶⁾

Em estudo realizado por Glotzbecker e colaboradores⁽⁷²⁾, com 53 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, foi observado que a deficiência de VD no pré-TCTH apresenta correlação positiva com o aumento do risco de desenvolver DECH crônica, onde 64% dos pacientes com níveis séricos de VD (<25 ng/mL) apresentaram DECH crônica contra 24% (≥ 25 ng/mL). Os mesmos resultados não foram observados para DECH aguda.

Segundo o estudo prospectivo realizado por Caballero-Velázquez et al⁽⁷³⁾, para verificar o efeito da administração de VD no pós TCTH alogênico, os grupos suplementados com VD apresentaram baixa toxicidade e baixa incidência de DECH crônica, quando comparados com o grupo que não recebeu VD, não havendo aumento significativo de infecções e recidivas.

Em contrapartida aos resultados apresentados por Glotzbecker e colaboradores⁽⁷²⁾ e Caballero-Velázquez et al⁽⁷³⁾, o estudo de Hansson et al⁽⁶⁸⁾, não observou diferença significativa entre incidência de DECH aguda/crônica e níveis séricos de VD. O mesmo foi observado no estudo de Wallace e colaboradores⁽⁶⁷⁾, realizado com 134 crianças submetidas ao TCTH, onde não foi encontrada diferença significativa entre níveis séricos de 25 (OH) D e DECH aguda/crônica.

2.6.2 Suplementação VD durante o TCTH

Em estudo retrospectivo realizado por Glotzbecker et al⁽⁷²⁾ com 53 pacientes submetidos ao TCTH alogênico mieloablativo, apenas 33,5% dos pacientes estavam recebendo suplementação de VD (200-400 UI/dia) ou algum suplemento multivitamínico padrão. Todos os pacientes que receberam alguma forma de suplementação apresentaram níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH > 30 ng/mL.

Estudo realizado por Robien et al⁽⁷⁴⁾, observou que após um ano de TCTH, 61% dos pacientes analisados estavam suplementando VD, onde a suplementação média observada foi de 259 UI/dia. Dos pacientes estudados, 64% apresentavam níveis séricos normais de VD. Todos os pacientes que apresentavam deficiência de VD, realizaram a coleta dos níveis séricos durante o inverno, onde resultados inferiores são esperados devido à baixa exposição solar. Dos pacientes que apresentaram deficiência de VD, 80% não estavam recebendo suplementação, demonstrando, a importância em manter a suplementação de VD durante o TCTH tardio. O estudo sugere que doses entre 400-600 UI/dia de VD (fontes alimentares e suplementos) são suficientes para manter níveis séricos adequados.⁽⁷⁴⁾

Entretanto, estudo realizado por Wallace et al⁽⁷⁵⁾, com crianças submetidas ao TCTH que avaliou a eficácia da suplementação de VD, observou que mesmo com uma suplementação > 200 UI/kg/dia e monitoramento constante, níveis séricos de 25 (OH) D acima de 30 ng/mL são difíceis de se alcançar nos primeiros 3 meses pós TCTH.

Desta forma, os estudos sugerem a importância da suplementação de VD durante todas as fases do TCTH, com o objetivo de melhorar e/ou manter níveis séricos adequados.

2.7 Nutrição

2.7.1 Estado Nutricional durante o tratamento oncológico.

A terapia nutricional no paciente oncológico é extremamente importante, e têm como objetivo principal a prevenção dos efeitos deletérios ocasionados ao estado nutricional (EN) pelo tratamento.^(76,77) O comprometimento do EN é um fator preditor de morbimortalidade, portanto, avaliá-lo é parte fundamental do acompanhamento nutricional, com a finalidade de implementar uma conduta terapêutica adequada e melhorar e/ou manter a qualidade de vida do paciente.^(77,78)

A desnutrição associada ao câncer ocorre através da combinação do baixo consumo alimentar e da presença de distúrbios metabólicos, como o aumento do metabolismo basal, resistência à insulina, lipólise e proteólise. A combinação da

inflamação sistêmica e o aumento do catabolismo, acarretam o balanço energético negativo, a perda ponderal e a perda muscular.⁽¹⁴⁾

A redução da aceitação alimentar observada no paciente oncológico tem como causa primária a anorexia, e pode estar associada também a causas secundárias, como, presença de mucosite, xerostomia, problemas odontológicos, obstrução intestinal, má absorção intestinal, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, redução da motilidade intestinal, dor incontrollada, alterações quimiossensoriais e efeitos colaterais dos medicamentos utilizados durante o tratamento.⁽¹⁴⁾

Um outro aspecto nutricional importante é a depleção da massa muscular, que é uma marca da caquexia observada no paciente oncológico, implicando na qualidade de vida, funcionalidade e muitas vezes na tolerância ao tratamento.⁽¹⁴⁾ Estudos comprovam que a perda de massa magra, associada ou não a redução de massa gorda apresenta correlação positiva com aumento de complicações pós-operatórias, toxicidade à quimioterapia e mortalidade.^(79,80)

A presença da inflamação sistêmica, desencadeia uma série de alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. São elas: alteração no *turnover* proteico, redução de massa magra e gorda, aumento na produção de proteínas de fase aguda, resistência à insulina, intolerância à glicose e oxidação lipídica. Estando associada a fadiga, redução da atividade física, anorexia e perda de peso. A inflamação sistêmica pode interferir no ganho de peso e de massa muscular, mesmo com um adequado suporte nutricional. Deste modo, em muitos casos, a desnutrição associada ao câncer pode ser apenas parcialmente revertida.⁽¹⁴⁾

2.7.2 A Importância do estado nutricional durante o TCTH

O EN do paciente submetido ao TCTH é considerado um fator de risco independente, podendo influenciar na qualidade de vida e na tolerância do tratamento proposto. Todavia, o TCTH autólogo e principalmente o TCTH alogênico, muitas vezes estão associados com a piora do EN.⁽⁸¹⁾

O comprometimento do EN durante o TCTH ocorre principalmente devido aos efeitos adversos decorrentes do condicionamento ao qual o paciente é submetido. A utilização de altas doses de quimioterapia e em alguns casos a irradiação corporal total, desencadeiam uma série de efeitos adversos ao organismo, como: mucosite de

TGI, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, alteração no paladar, boca seca, saciedade precoce, anorexia, e consequente redução da aceitação alimentar.^(16,82)

A combinação dos efeitos adversos do tratamento resultam na redução da aceitação alimentar e na perda ponderal e muscular, com redução da funcionalidade e aumento da fraqueza muscular.⁽⁸³⁾ Sabe-se que ao mesmo tempo em que ocorre a redução da aceitação alimentar durante o TCTH, ocorre também um aumento nas demandas metabólicas em aproximadamente 30-50%, levando a um importante desequilíbrio nutricional.⁽¹⁶⁾

Desta forma, pacientes submetidos ao TCTH devem ser considerados pacientes de risco nutricional devido as suas desordens metabólicas, ao aumento das suas necessidades nutricionais e a dificuldade de absorção e ingestão de nutrientes.⁽⁸²⁾

A perda de peso entre 5-10% do peso inicial é frequentemente observada no paciente submetido ao TCTH⁽⁸⁴⁾, presente principalmente nos primeiros quarenta dias de internação, compreendendo o período mais crítico do tratamento, passando pelo condicionamento, infusão de células-tronco e restabelecimento do sistema hematopoiético.⁽¹⁴⁾ Contudo, a DECH intestinal aguda ou crônica, infecções do TGI, doença hepática veno-oclusiva, insuficiência renal, problemas relacionados a mastigação e deglutição, bem como alterações psicológicas, podem apresentar-se em qualquer momento do tratamento e estão associadas a perda de peso ainda mais intensa.^(14,85,86)

Estudos sugerem que a nutrição inadequada e/ou a presença de desnutrição durante o TCTH, estão correlacionadas com retardo na regeneração do sistema hematopoiético, aumento no risco de infecções e no tempo de internação.⁽⁸¹⁾

O suporte nutricional do paciente submetido ao TCTH deve incluir, avaliações nutricionais subjetivas e objetivas, com o objetivo de avaliar o estado nutricional e identificar o comprometimento nutricional precoce, bem como intervenções nutricionais, visando a melhora dos sintomas decorrente do tratamento, adequações de acordo com preferências alimentares, aconselhamento e suplementação nutricional, e quando necessário início de nutrição enteral e parenteral.⁽¹⁴⁾

Em muitos casos os pacientes admitidos para o TCTH não apresentam desnutrição prévia, no entanto com o transcorrer do transplante a perda de peso se intensifica, aumentando significativamente a incidência de desnutrição neste grupo.^(84,87) Segundo estudo realizado por El-Ghammaz et al⁽⁸⁶⁾, com pacientes

submetidos ao TCTH, foi observada na avaliação nutricional inicial uma prevalência de apenas 4% de desnutrição, todavia, na avaliação nutricional realizada no D+30 a porcentagem de pacientes desnutridos aumentou para 72%. Na avaliação realizada no D+180 foi observada uma melhora no estado nutricional, quando comparado com a avaliação do D+30, no entanto a porcentagem de desnutrição observada ainda era superior a encontrada na admissão, 48%. Demonstrando a importância do acompanhamento nutricional em todas as fases do tratamento e não apenas durante a internação para o TCTH.

Pacientes submetidos ao TCTH alogênico frequentemente passam por importantes alterações na composição corporal, devido a significativa perda ponderal observada. Desta forma, a desnutrição e a perda de massa magra, com consequente perda de funcionalidade e redução na qualidade de vida, são descritas na literatura como um dos maiores desafios para equipe multidisciplinar que acompanham pacientes submetidos ao TCTH.⁽¹⁶⁾

Diversos fatores são responsáveis pela fraqueza muscular e perda muscular durante o TCTH, como a doença maligna subjacente, a terapia pré transplante, o isolamento durante o TCTH, com consequente redução da atividade física, e efeitos adversos dos medicamentos, como corticoides.

Sabe-se que o desbalanço nutricional no pré e pós-TCTH, podem aumentar o risco de complicações, resultando no desbalanço hidroeletrolítico e no comprometimento do sistema imune, reduzindo a sobrevida livre de doença e sobrevida global pós-TCTH imediato.⁽¹⁶⁾

Desta forma, o acompanhamento nutricional dos pacientes submetidos ao TCTH deve anteceder a internação⁽⁸⁸⁾, conforme abordado no estudo realizado por Brotelle et al⁽¹³⁾, onde recomenda-se o acompanhamento nutricional especializado no período pré-TCTH, durante o TCTH e no pós-TCTH.

Na indicação ao TCTH deve-se levar em consideração a importância do EN, dado que estudos sugerem que o EN é um fator prognóstico em pacientes submetidos ao TCTH. Portanto, a avaliação nutricional pré-TCTH é imprescindível para identificar pacientes com baixo peso e sobrepeso/obesidade, e têm como objetivo iniciar a intervenção nutricional precoce e melhorar os desfechos do tratamento.⁽¹⁹⁾

Diversos estudos comprovaram que o baixo peso ou a obesidade na admissão para o TCTH apresentam impacto negativo ao tratamento. Em trabalho realizado por Fleming e colaboradores⁽⁸⁹⁾, foi observada redução na sobrevida global do paciente

obeso submetido ao TCTH alogênico, quando comparado ao não obeso. O mesmo foi observado em estudos realizados com pacientes obesos submetidos ao TCTH autólogo^(90,91), onde a obesidade foi considerada um possível fator de risco independente.

A obesidade já é considerada um fator de risco independente para a população em geral e sua prevalência no pré-TCTH vêm crescendo exponencialmente, estudos recentes observaram prevalência de excesso de peso entre 34-55% dos pacientes submetidos ao TCTH.^(18,82,92,93)

No entanto, em contrapartida aos resultados apresentados por Fleming e colaboradores⁽⁸⁹⁾, Trisolini et al⁽⁹⁰⁾ e Dickson e colaboradores⁽⁹¹⁾, um estudo realizado com 331 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, observou que IMC > 25kg/m² não apresentou impacto na sobrevida global ou na sobrevida livre de doença, sendo observado apenas aumento no tempo de internação e no número de infecções, quando comparados com o grupo IMC < 25kg/m².⁽⁹⁴⁾

Corroborando com os resultados observados por Nikolousis et al⁽⁹⁴⁾, o estudo realizado por Fuji e colaboradores⁽⁹⁵⁾, observou através da análise multivariada que a obesidade está associada com aumento do risco de infecções quando comparada a pacientes eutróficos, provavelmente devido a hiperglicemia associada a resistência à insulina presente em pacientes obesos. O estudo também observou uma tendência positiva entre o aumento de IMC com o aumento da incidência de DECH aguda grau II-IV.⁽⁹⁵⁾

Entretanto, sabe-se que a sarcopenia, síndrome caracterizada pela perda progressiva de músculo esquelético, perda de força e função, é capaz de aumentar as limitações físicas, piorar a qualidade de vida e aumentar morbimortalidade⁽⁹⁶⁾, podendo acometer tanto indivíduos com baixo peso, quanto indivíduos com excesso de peso submetidos ao TCTH.

Estudo realizado por Le Blanc et al⁽⁹⁷⁾, observou que a perda ponderal pode ser considerada um fator de risco para mortalidade precoce, onde valores de IMC inferiores a 20kg/m² apresentam correlação significativa com aumento da mortalidade relacionada ao TCTH e redução da sobrevida livre de doença. Em recente revisão sistemática realizada por Baumgartner et al⁽⁸⁴⁾, a desnutrição pré-TCTH foi confirmada como fator de risco independente negativo nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico.

Corroborando com resultados de Le Blanc et al⁽⁹⁷⁾ e Baumgartner e colaboradores⁽⁸⁴⁾, trabalho realizado com 156 pacientes com LMA submetidos ao TCTH, observou que IMC inicial $<20\text{kg/m}^2$ e perda de peso durante o TCTH são fortes indicadores de prognóstico associados a redução da sobrevida e piores desfechos clínicos.⁽⁹⁸⁾

Estudo retrospectivo realizado por Paviglianiti e colaboradores⁽⁹⁹⁾, analisou 855 crianças (2-20 anos) submetidas ao TCTH entre 1990 e 2015, e observou que o baixo peso no momento do TCTH possui uma associação positiva com a incidência de DECH aguda grau II-IV. Resultados similares foram encontrados no estudo de Kerby et al.⁽¹⁰⁰⁾

O estudo retrospectivo de Fuji et al⁽¹⁰¹⁾, realizado com 12050 indivíduos submetidos ao TCTH entre 2000 e 2010, avaliou o impacto do IMC em desfechos clínicos como DECH aguda e crônica, mortalidade sem recidiva de doença, recidiva da doença e sobrevida global. Pacientes com baixo IMC apresentaram redução na sobrevida global, devido ao aumento do risco de recidiva, enquanto que pacientes obesos ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$) apresentaram maior incidência de mortalidade sem recidiva de doença, devido ao aumento do risco para desenvolvimento de DECH. Confirmando que o IMC pré-TCTH apresenta impacto em desfechos clínicos relacionados ao TCTH.⁽¹⁰¹⁾

Portanto, a desnutrição pode prejudicar a eficácia do tratamento, devido as alterações na absorção intestinal, dos receptores proteicos, do metabolismo hepático e da eliminação renal dos medicamentos e seus metabolitos.⁽¹⁰²⁾ Contudo, a obesidade também pode prejudicar a resposta ao tratamento, pois está associada ao aumento da toxicidade, maior incidência de DECH grau II-IV, infecções e mortalidade. Afetando os desfechos do tratamento quimioterápico devido a modificação na dosagem e na farmacocinética, apresentando menor resposta à quimioterapia.⁽¹⁰³⁾

Desta forma, uma intervenção nutricional adequada no pré-TCTH, corrigindo o baixo peso e/ou excesso de peso melhoraram os desfechos clínicos em pacientes submetidos ao TCTH alogênico.⁽⁹⁵⁾

Além do IMC, outras ferramentas para avaliação do estado nutricional, como a BIA, estão sendo estudadas, e apresentam resultados promissores para o atendimento nutricional de pacientes submetidos ao TCTH.

2.7.3 A aplicabilidade da Bioimpedância Elétrica

A desnutrição pode ser detectada precocemente através de alterações na membrana celular e no desbalanço de fluidos corporais, mudanças estas que antecedem a variação das medidas antropométricas e dos parâmetros bioquímicos.⁽¹⁰⁴⁾

A BIA é uma ferramenta prática, rápida, não invasiva e de baixo custo, capaz de analisar a membrana celular e o desbalanço de fluidos corporais. É um método de avaliação da composição corporal validado para diversas patologias, incluindo o câncer.^(96,104)

A análise da BIA é baseada em dois componentes: resistência (R) e reactância (Xc). A resistência reflete a oposição do corpo a correntes elétricas, apresentando correlação negativa com fluidos corporais. E a reactância reflete a habilidade dos tecidos em conduzir corrente elétrica, estando positivamente correlacionada com massa celular corporal.^(96,104)

Através da R e da Xc é possível obter o AF, pela fórmula: $(R/Xc) \times (180^\circ/\pi)$. O AF é um marcador de distribuição de fluidos entre o meio intra e extracelular, e pode ser considerado um indicador de integridade da membrana celular e um preditor de massa celular corporal. Valores reduzidos de AF (< percentil 50) sugerem uma redução na celularidade, mas também podem indicar comprometimento na função celular, em contrapartida valores aumentados de AF (\geq percentil 50), associam-se a grande quantidade de membrana celular intacta.^(96,104–106)

O AF reduzido pode ser resultado ou combinação de um ou mais fatores, como perda de massa muscular, fraqueza da membrana celular e aumento do desbalanço do líquido corporal entre o meio intra e extracelular, que acompanhado de anorexia, inflamação e resistência à insulina, são as principais características desencadeadas pela caquexia no câncer.⁽¹⁸⁾

Atualmente considera-se o AF como um parâmetro estabelecido para o diagnóstico e monitoramento do estado nutricional.⁽¹⁸⁾ Todavia, a doença, inflamação, desnutrição e ou a inatividade física prolongada também podem afetar diretamente o AF.⁽¹⁰⁶⁾ Estudos demonstram importante correlação entre AF e prognóstico em diversas situações clínicas⁽¹⁰⁴⁾, onde valores reduzidos de AF foram associados com piores resultados em pacientes oncológicos, como no câncer de pâncreas, colorretal,

mama, pulmão, bem como na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), cirrose, pacientes dialíticos, em doenças pulmonares, bacteremia e sepse.⁽¹⁰⁶⁾

No trabalho realizado por Norman et al⁽¹⁰⁶⁾ com pacientes oncológicos, AF reduzido foi considerado fator de risco independente para mortalidade em 6 meses, comprovando que o AF pode ser mais do que apenas um indicador de estado nutricional.

Alguns estudos preconizam a conversão do AF em ângulo de fase padronizado AFP (*z score*) com o objetivo de quantificar os desvios individuais das médias populacionais específicas de sexo e idade e comparar um grupo de indivíduos com grupos heterogêneos. Valores positivos de AFP são esperados para população saudável.⁽¹⁸⁾

Valores de referência de AF para a população brasileira foram publicados por Barbosa-Silva et al⁽¹⁰⁷⁾, e através destes resultados é possível obter o AFP de acordo com a população brasileira. Conforme apresentado no Quadro 6.

O AFP é obtido através da equação:

$$\text{AFP} = \text{AF}_{\text{observado}} - \text{AF}_{\text{referência}} / \text{Desvio padrão}_{\text{referência}}^{(104)}$$

Quadro 6. Valores de referência de ângulo de fase e desvio padrão para a população brasileira.

| | Homens | | Mulheres | |
|-----------------------|--------|------|----------|------|
| | Média | d.p | Média | d.p |
| 20 a 29,9 anos | 7,49 | 0,69 | 6,16 | 0,72 |
| 30 a 30,9 anos | 7,34 | 0,70 | 6,19 | 0,67 |
| 40 a 49,9 anos | 7,10 | 0,71 | 6,14 | 0,65 |
| 50 a 59,9 anos | 6,79 | 0,72 | 6,00 | 0,66 |
| 60 a 69,9 anos | 6,43 | 0,77 | 5,61 | 0,79 |
| ≥70 anos | 5,67 | 0,89 | 5,04 | 0,71 |

Fonte: Barbosa-Silva et al.⁽¹⁰⁷⁾

Corroborando com os resultados observados entre AF reduzido e mortalidade, o estudo realizado por Paiva et al⁽¹⁰⁴⁾, com 195 pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia, observou que AFP reduzido, no estudo padronizado em $\text{AFP} < -1,65$, foi considerado fator determinante para mortalidade, onde pacientes com AFP reduzido apresentaram risco de mortalidade aumentado em 2,35 vezes, quando comparados com pacientes que apresentaram $\text{AFP} \geq 1,65$.

Estudo realizado por Urbain e colaboradores⁽¹⁸⁾, com 105 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, observou que pacientes com AFP reduzido, no estudo padronizado em $AFP < 0$, pré-TCTH apresentaram maior risco de mortalidade nos primeiros 2 anos após o TCTH.

O trabalho de Farias et al⁽¹⁹⁾, realizado com 67 pacientes observou que pacientes que desenvolveram DECH aguda ou crônica apresentaram AFP reduzido, no estudo padronizado em $AFP < 0$, quando comparado com pacientes que não desenvolveram DECH. O mesmo foi observado quando analisado em relação a sobrevida. Confirmando a importância do AF como preditor de prognóstico.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo retrospectivo transversal realizado com pacientes adultos (≥ 18 anos) submetidos ao TCTH alogênico na unidade de TCTH do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, número 2770-16, Plataforma Brasil com o número CAAE 57580316.8.0000.0071 e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP – Hospital São Paulo, número 1518/2018, Plataforma Brasil com o número CAAE 57580316.8.3001.5505.

3.2 Descrição da amostra

Os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro grupo composto por 39 pacientes submetidos ao TCTH alogênico no Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein antes do início do protocolo institucional de coleta de VD (2012-2013), grupo 1. O segundo grupo foi composto por 26 pacientes submetidos ao TCTH alogênico no Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein após o início do protocolo institucional de coleta de VD (2015-2016), grupo 2.

3.3 Critérios de exclusão

Grupo 1 (2012-2013)

- Pacientes submetidos ao TCTH autólogo.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico com idade inferior a 18 anos.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico após o início do protocolo institucional.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico sem níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH coletados.

Grupo 2 (2015-2016)

- Pacientes submetidos ao TCTH autólogo.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico com idade inferior a 18 anos.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico antes do início do protocolo institucional.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico sem níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH coletados.

3.4 Critérios de inclusão

Grupo 1 (2012-2013)

- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico com idade superior a 18 anos.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico antes do início do protocolo institucional.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico com níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH coletados.

Grupo 2 (2015-2016)

- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico com idade superior a 18 anos.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico após o início do protocolo institucional.
- Pacientes submetidos ao TCTH alogênico com níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH coletados.

3.5 Coleta e classificação dos dados

3.5.1 Banco de dados

Os dados foram coletados retrospectivamente através dos bancos de dados da Unidade de TCTH, do Serviço de Nutrição Clínica e do Serviço de Nutrologia do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein. Os dados de idade, sexo, doença de base, comorbidades, tipo de TCTH, tipo de condicionamento, data da infusão, data da enxertia neutrofílica, tempo de internação, desenvolvimento de DECH aguda ou DECH crônica e mortalidade foram coletados do banco de dados

da Unidade de TCTH (grupo 1 e grupo 2). Os dados de altura e peso (pré-TCTH, alta hospitalar, D+60 e D+100) e resultados fornecidos pela bioimpedância elétrica (pré-TCTH, alta hospitalar) foram coletados do banco de dados do Serviço de Nutrição Clínica (grupo 2). Os níveis séricos de 25 hidroxivitamina D pré-TCTH (grupo 1 e grupo 2), D+15, D+60 e D+100 (grupo 2) foram retirados do banco de dados do Serviço de Nutrologia do Centro de Oncologia e Hematologia.

3.5.2 Protocolo de Coleta da Vitamina D

O protocolo de coleta da VD durante o TCTH foi elaborado e iniciado em 2014 com o objetivo de avaliar a variação dos níveis séricos de VD durante o TCTH alogênico, visto que novas evidências sobre a importância da VD durante o TCTH alogênico estavam sendo publicadas. Em adição a coleta de 25 (OH) D pré-TCTH, prática já realizada na Unidade de TCTH estudada, foram incluídas outras três coletas no D+15, D+60 e D+100.

3.5.3 Análise dos níveis séricos de 25 hidroxivitamina D

O exame de análise do nível sérico da 25 (OH) D, foi realizado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Israelita Albert Einstein. O método utilizado para dosar 25 (OH) D foi a eletroquimioluminescência da Roche Diagnostics®. Um imunoensaio competitivo automatizado que inclui o tratamento prévio da amostra para dissociar a VD de sua proteína ligante. O intervalo de referência utilizado foi de 0 - 100 ng/mL.

3.5.3.1 Classificação da Vitamina D

Foi utilizada a classificação definida pelo IOM⁽¹⁾ para classificar deficiência e suficiência de VD, onde níveis séricos de 25 (OH) D < 20 ng/mL foram considerados deficiência e níveis séricos ≥20 ng/mL foram considerados suficiência.

3.5.4 Monitorização da suplementação da Vitamina D

A suplementação de VD foi realizada à critério médico e os dados de reposição ou não, bem como sua dosagem e período de reposição foram coletados apenas no grupo 2 (2015-2016) pela farmacêutica responsável pela Unidade de TCTH, através da prescrição médica disponibilizada no prontuário eletrônico do paciente.

A suplementação foi considerada efetiva se o paciente no D+100 apresentasse nível sérico de 25 (OH) D \geq 20 ng/mL.

3.5.5 Aferição do peso e estatura

Para a determinação da estatura (m) foi utilizado o estadiômetro (total 2,0 m e precisão 1,0 mm), afixado devidamente na parede, com o paciente em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo. A verificação do peso (kg) foi realizada através da balança, adequadamente calibrada, com o paciente em pé, no centro da base da balança, descalço e com roupas leves. A aferição de peso e estatura foi realizada pela equipe de enfermagem no momento da admissão e alta hospitalar. A aferição no D+60 e D+100 foram realizadas pela nutricionista responsável pelo acompanhamento ambulatorial.

3.5.6 Cálculo e classificação do Índice de Massa Corporal

O cálculo do IMC foi realizado pela nutricionista responsável pelo paciente, após a coleta dos dados de peso e altura. Para calcular o IMC foi utilizada a fórmula de peso dividido pela altura².

Para pacientes com idade entre 18-60 anos foi utilizada a classificação segundo a OMS, 1995:⁽¹⁰⁸⁾

- $< 16 \text{ kg/m}^2$: Magreza grau III
- $16 - 16,9 \text{ kg/m}^2$: Magreza grau II
- $17 - 18,4 \text{ kg/m}^2$: Magreza grau I
- $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$: Eutrofia
- $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$: Sobrepeso
- $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$: Obesidade grau I

- 35 – 39,9 kg/m²: Obesidade grau II
- ≥ 40 kg/m²: Obesidade grau III.

Para pacientes idosos (≥ 60 anos) foi utilizada a classificação segundo Lipschitz, 1994:⁽¹⁰⁹⁾

- < 22 kg/m²: desnutrição
- 22- 27 kg/m²: eutrofia
- >27 kg/m²: excesso de peso.

3.5.7 Exame de Bioimpedância Elétrica

Para a realização da BIA foi solicitado ao paciente jejum de 2 - 4 horas. Os pacientes foram submetidos ao teste de bioimpedância elétrica através do aparelho *Biodynamics 310*. Primeiramente foi digitada a idade, sexo, estatura e peso. Logo depois, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com as pernas e braços afastados do tronco e as mãos abertas. Dois eletrodos foram fixados no pé e na mão dominante do paciente, nos seguintes pontos anatômicos:

- Pé: o eletrodo distal na base do dedo médio e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral.
- Mão: o eletrodo distal na base do dedo médio e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do punho.

O exame de BIA foi realizado apenas no grupo 2 (2015-2016) na admissão hospitalar para o TCTH e na alta hospitalar. No entanto, pacientes com edema e ascite não realizaram o exame devido a sua baixa significância em indivíduos com distúrbios hidroeletrólíticos.

3.4.7.1 AF, AFP, massa magra e massa gorda

O AF foi fornecido automaticamente após a realização do exame de BIA, assim como os resultados de massa magra e massa gorda.

O AFP foi obtido através da equação: $AFP = AF_{\text{observado}} - AF_{\text{referência}} / \text{Desvio padrão}_{\text{referência}}$.⁽¹⁰⁴⁾ Os dados referentes ao $AF_{\text{referência}}$ e $\text{Desvio padrão}_{\text{referência}}$, foram obtidos através do trabalho realizado por Barbosa-Silva et al.⁽¹⁰⁷⁾

Os dados de AFP foram subdivididos em dois grupos, valores superiores a zero e valores inferiores. Onde valores superiores foram considerados valores adequados de AFP no estudo.

3.5.8 Classificação da Doença do Enxerto contra Hospedeiro

A identificação de DECH aguda ou crônica foi realizada pela equipe de médicos hematologistas responsáveis pelos pacientes. Para definição de DECH crônica foram utilizados os critérios estabelecidos por Filipovich, 2005⁽²⁶⁾ e para DECH aguda os critérios de S. Giralt e M.R.Bishop⁽²²⁾ foram utilizados.

3.6 Análise de dados

As características quantitativas foram descritas segundo categorias das características qualitativas de interesse com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana e demais quartis) e comparadas entre as categorias com uso de testes Mann-Whitney. As características qualitativas foram descritas segundo categorias das características de interesse com uso de frequências absolutas e relativas e verificadas as associações com uso de testes Qui-quadrado, testes exatos de Fisher, Razão de Verossimilhança e teste de Kruskal-Wallis.

Para comparar medidas numéricas em dois momentos de uma mesma variável ou grupos diferentes, foram utilizados testes de Wilcoxon e teste T de Student. Para comparar proporções em dois momentos, foram utilizados testes de McNemar.

Foram verificadas as correlações entre as características quantitativas de interesse com uso da correlação de Spearman, sendo ilustrados os resultados com uso de diagramas de dispersão.

As evoluções de medidas no tempo (VD, BMI e massa magra) foram visualizadas por meio de gráficos de perfis e efeitos foram estudados por modelos de estimação de equações generalizadas para controle da possível dependência entre medidas repetidas de um mesmo paciente. Utilizou-se o identificador do paciente e uma estrutura de correlação AR-1. Tais análises foram conduzidas com auxílio do pacote *geepack*.

As variações percentuais foram calculadas da seguinte maneira:

Variação $\%_{M0;M1} = 100 \times (V_{M1} - V_{M0}) / V_{M0}$, em que M0 e M1 são momentos em que 0 vem antes de 1 e V são as medidas da variável observadas em M1 ou M0.

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e com o programa computacional R 3.1.3. As tabelas foram elaboradas com uso do *software* Microsoft-Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

3.7 Riscos e benefícios do estudo

Devido à natureza retrospectiva e observacional do estudo, não houve nenhuma forma de intervenção terapêutica nos indivíduos incluídos. As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados e utilizadas para identificação de fatores relevantes ao estudo. Os dados foram tratados sigilosamente, e as eventuais publicações não citarão nominalmente os indivíduos participantes do estudo.

A população-base hipotética deste estudo pode se beneficiar, no futuro, dos resultados deste estudo caso esses sejam utilizados na tomada de decisões terapêuticas.

4 RESULTADOS

4.1 Análises grupo 1 (2012-2013) e grupo 2 (2015-2016)

O estudo avaliou retrospectivamente os dados de 65 pacientes, com idade média de $52,9 \pm 16,4$ anos, submetidos ao TCTH alogênico, sendo 42% do sexo feminino e 58% do sexo masculino. Os pacientes foram divididos em dois grupos, grupo 1 pacientes submetidos ao TCTH antes do início do protocolo de coleta de 25 (OH) D e grupo 2 pacientes submetidos ao TCTH após o início do protocolo de coleta. No grupo pré-protocolo foram incluídos 39 pacientes que realizaram o transplante entre 2012 e 2013, grupo 1 e no grupo pós protocolo foram incluídos 26 pacientes submetidos ao TCTH entre 2015 e 2016, grupo 2.

Na Tabela 1, as características principais do grupo 1 e do grupo 2 são apresentadas. Nota-se diferença entre os grupos apenas no tipo de condicionamento realizado, com uma maior frequência no grupo 2 da utilização do condicionamento de toxicidade reduzida, realizado em aproximadamente 65% da amostra ($p=0,001$).

Tabela 1. Características dos pacientes grupo 1 e grupo 2.

| | Grupo 1 (2012-2013) n=39 | Grupo 2 (2015-2016) n=26 | valor p |
|----------------------------|---|---|----------------|
| Feminino/ Masculino | 15/24 | 12/14 | 0,538 |
| Idosos | | | 0,222 |
| < 60 anos | 24 (61,5%) | 12 (46%) | |
| ≥ 60 anos | 15 (38,5%) | 14 (54%) | |
| Doença | | | 0,215# |
| Linfomas | 4 (10%) | 2 (8%) | |
| Leucemias | 24 (61,5%) | 14 (54%) | |
| Síndrome Mielodisplásica | 3 (8%) | 7 (27%) | |
| Mielofibrose | 2 (5%) | 2 (8%) | |
| Mieloma múltiplo | 2 (5%) | 0 | |
| Não maligna | 4 (10%) | 1 (4%) | |
| Raça | | | >0,999* |
| Branca | 34 (87%) | 22 (85%) | |
| Demais | 5 (13%) | 4 (15%) | |
| Tipo TCTH | | | 0,254 |
| Alogênico aparentado | 13 (33%) | 5 (19%) | |
| Alogênico não aparentado | 14 (36%) | 8 (31%) | |
| Haploidêmico | 12 (31%) | 13 (50%) | |

| | | |
|----------------------------------|------------|--------------|
| Regime de Condicionamento | | 0,001 |
| Mieloablativo | 15 (38,5%) | 6 (23%) |
| Toxicidade reduzida | 8 (20,5%) | 17 (65%) |
| Não mieloablativo | 16 (41%) | 3 (11,5%) |

TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Nota: Valor p para Teste Qui-quadrado, * Teste Exato de Fisher, # Razão de verossimilhança

No grupo 1 e grupo 2 foram observadas deficiência de VD (<20ng/mL) em 51% e 35% da amostra, respectivamente, não sendo observada diferença significativa quanto a classificação de VD entre os grupos ($p=0,185$). Todavia, considerando os valores contínuos de 25 (OH) D pode-se observar que a concentração sérica média de VD no grupo 2 foi significativamente maior do que no grupo 1, 28 ± 12 e 22 ± 11 ng/mL, respectivamente ($p=0,039$). Conforme apresentado na Figura 6.

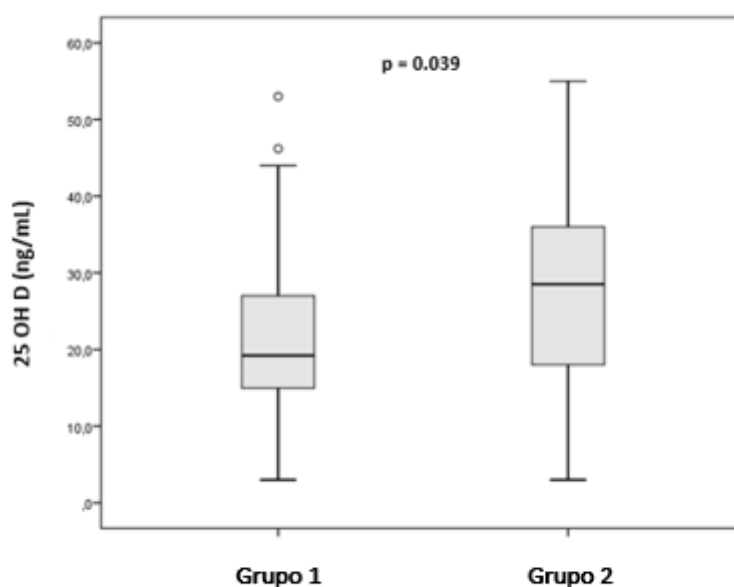


Figura 6. Distribuição dos níveis séricos de VD no grupo 1 e grupo 2.

Não foi observada diferença significativa entre incidência de DECH aguda ($p>0,999$), DECH crônica ($p=0,645$) e tempo de internação ($p=0,893$) entre os grupos. Os resultados da análise de VD, DECH e tempo de internação são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados da análise de Vitamina D, DECH e tempo de internação entre os grupos.

| | Grupo 1 (2012-2013) n=39 | Grupo 2 (2015-2016) n=26 | valor p |
|---------------------------------|---|---|----------------|
| Classificação Vitamina D | | | 0,185 |
| Deficiência (< 20 ng/mL) | 20 (51%) | 9 (35%) | |
| Suficiência (≥ 20 ng/mL) | 19 (49%) | 17 (65%) | |
| Níveis séricos 25 (OH) D | 22 ± 11 | 28 ± 12 | 0,039 # |
| DECH aguda | | | >0,999 |
| Não | 15 (38,5%) | 10 (38,5%) | |
| Sim | 24 (61,5%) | 16 (61,5%) | |
| DECH crônica | | | 0,645 |
| Não | 28 (72%) | 20 (77%) | |
| Sim | 11 (28%) | 6 (23%) | |
| Tempo de Internação | 54 ± 39 | 56 ± 39 | 0,893* |

DECH: Doença do Enxerto contra Hospedeiro

Nota: Valor p para teste Qui-quadrado, # Teste T de Student, * Teste Mann-Whitney

4.2 Análises grupo 2 (2015-2016)

Os pacientes analisados submetidos ao TCTH alogênico na instituição após o início do protocolo de coleta de VD, grupo 2 foram avaliados em relação a variação dos níveis séricos de VD nos períodos pré-TCTH, D+15, D+60 e D+100. Dos vinte-seis pacientes do grupo 2, seis evoluíram a óbito e um paciente não realizou a coleta de nível sérico de 25 (OH) D até o D+100. Portanto, as análises do D+100 compreendem os dados de 19 pacientes. As características pré-TCTH do grupo 2 são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Características iniciais do grupo 2. (n=26)

| | |
|-----------------------------------|---------|
| Sexo n (%) | |
| Masculino | 14 (54) |
| Feminino | 12 (46) |
| Idade (anos) | |
| Média±DP | 54±19 |
| Vitamina D inicial (ng/mL) | |
| Média±DP | 28±12 |
| IMC (kg/m²) | |
| Média±DP | 25±3,5 |

| | |
|-----------------------------------|---------|
| Classificação IMC n (%) | |
| Baixo peso | 2 (8) |
| Eutrofia | 17 (65) |
| Excesso de peso | 7 (27) |
| Massa Magra (kg) | |
| Média±DP | 53±12 |
| Massa Magra (%) | |
| Média±DP | 72±6 |
| Massa Gorda (%) | |
| Média±DP | 28±6 |
| Ângulo de Fase (°) | |
| Média±DP | 6±1 |
| Ângulo de Fase Padronizado | |
| Média±DP | -0,5±1 |
| IMC: Índice de Massa Corporal | |

4.2.1 Variação dos níveis séricos de 25 (OH) D até o D+100.

Considerando os níveis séricos de 25 (OH) D no formato numérico, o que se observa é uma leve redução média de 0,5 ng/mL em 15 dias ($p=0,700$), aumentando em 60 dias em 2,6 ng/mL, em média, em comparação com a dosagem pré-TCTH ($p=0,261$) e um aumento maior após 100 dias, em uma média de 6,2 ng/mL em comparação com a dosagem inicial ($p<0,001$).

Na análise por classificação da VD, pode-se observar que 34,5% dos pacientes se encontravam deficientes de VD (< 20 ng/mL) na dosagem pré-TCTH, 20% na dosagem no D+15, 33% na dosagem do D+60 e 16 % na dosagem do D+100. A Tabela 4 apresenta a descrição da evolução dos níveis séricos da 25 (OH) D, onde podemos observar que os três períodos pós TCTH foram considerados protetores para deficiência de VD quando comparados com a dosagem inicial. No entanto, essa diferença só foi considerada significativa no D+100 ($p=0,046$).

Ao considerar todo o período de estudo de forma contínua, observou-se um aumento médio de 0,6 ng/mL no nível sérico de VD a cada dez dias após a dosagem inicial ($p=0,001$), o que reduziu a chance dos pacientes apresentarem deficiência de VD em uma razão de 0,91 para cada dez dias de acompanhamento ($p=0,121$). Na Figura 7 são apresentadas a evolução dos níveis séricos da 25 (OH) D.

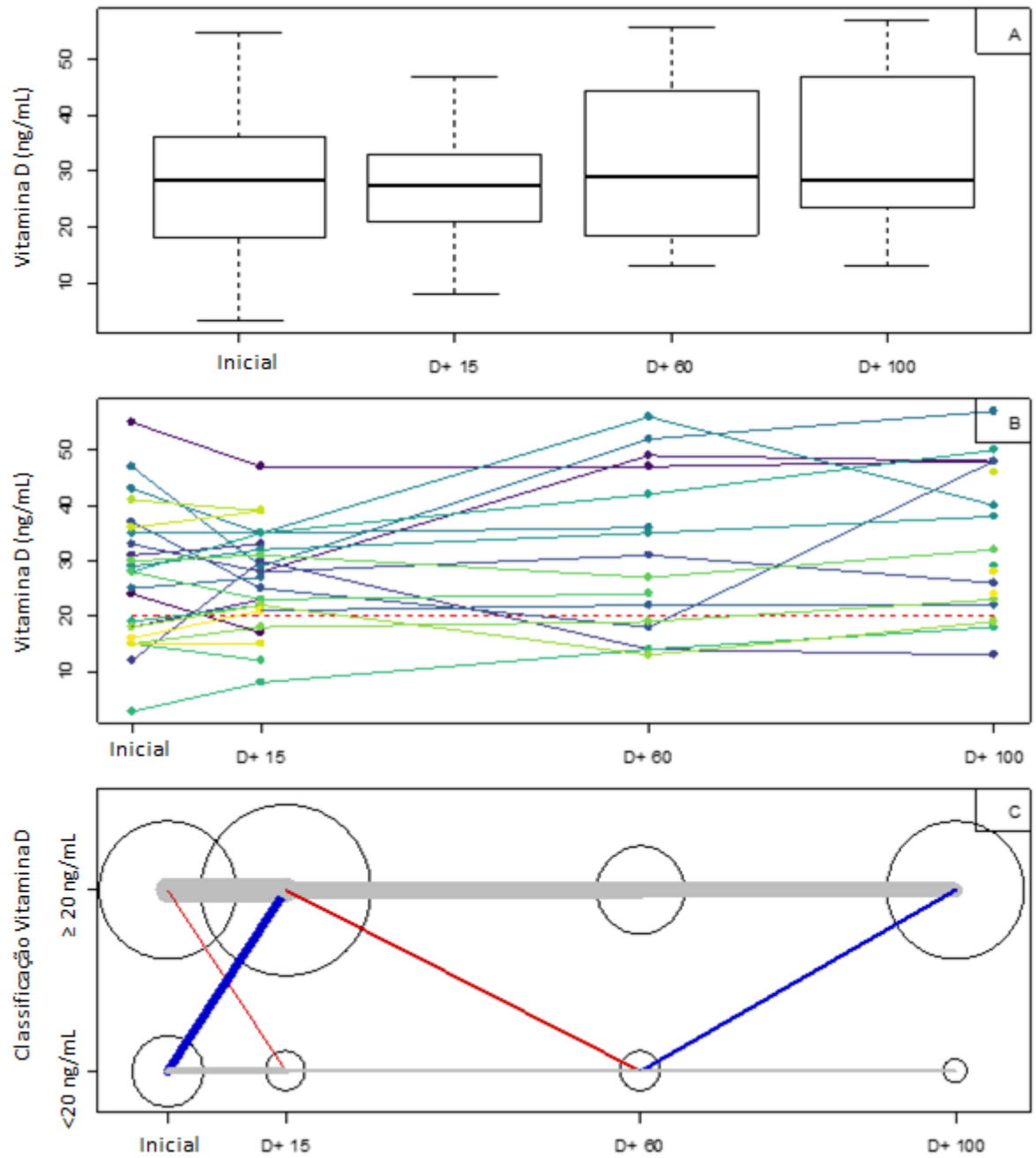


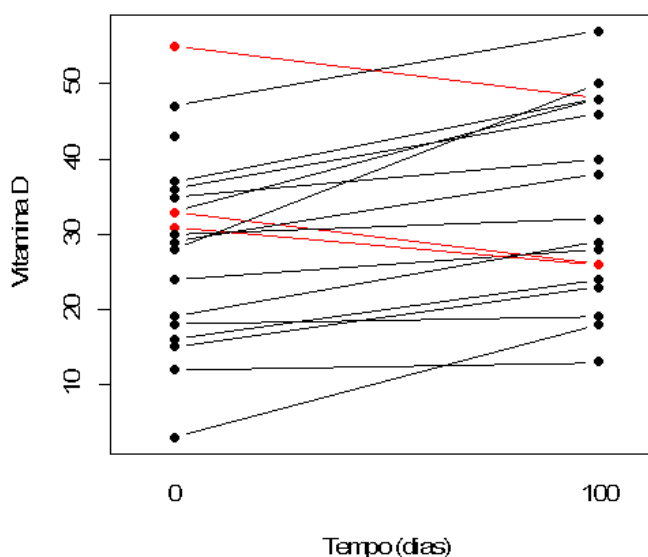
Figura 7. A: Distribuição do nível sérico em cada momento. B: Evolução individual do nível sérico. C: Mudanças de classificação do nível sérico.

Tabela 4. Descrição da evolução dos níveis séricos de Vitamina D.

| | Inicial (n=26) | D+ 15 (n=25) | D+ 60 (n=15) | D+ 100 (n=19) |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Vitamina D (ng/mL) | 28,5 | 27,5 | 29 | 29 |
| Mediana [IIQ] | [18; 36] | [21; 33] | [19; 43] | [25; 47] |
| Efeito estimado | 28 | -0,5 | 2,6 | 6,2 |
| IC (95%) | 23; 32 | -3,3; 2,2 | -1,9; 7,1 | 2,7; 9,7 |
| Valor p | Referência | 0,700 | 0,261 | <0,001 |
| Vitamina D | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Suficiente (≥ 20 ng/mL) | 17 (65) | 20 (80) | 10 (67) | 16 (84) |
| Deficiente (<20 ng/mL) | 9 (35) | 5 (20) | 5 (33) | 3 (16) |
| RC estimada (Deficiente) | Referência | 0,5 | 0,8 | 0,3 |
| IC (95%) | - | 0,2; 1,2 | 0,4; 1,8 | 0,1; 0,9 |
| Valor p | - | 0,108 | 0,600 | 0,046 |

Nota: IIQ: Intervalo interquartil. RC: Razão de chances. IC 95%: Intervalo de confiança de 95% para as estimativas. Valores p obtidos por equações de estimação generalizadas.

A partir da medida inicial do nível sérico de 25 (OH) D, em 100 dias de acompanhamento foram observadas variações percentuais de -21,2 a 500,0%, com mediana de 28%, sendo que 84% dos pacientes acompanhados tiveram aumento do nível sérico no período de estudo. A medida de 500,0% foi um *outlier*, que estava com apenas 3ng/mL e aumentou para 18ng/mL, mantendo a classificação de deficiência de VD, mas com um aumento de 15 ng/mL. O teste pareado de *Wilcoxon* indicou diferença significativa para a evolução dos níveis séricos entre os dois períodos ($p=0,003$). Apresentado na Figura 8.

**Figura 8. Variação dos níveis séricos de VD na avaliação inicial e D+100.**

Quanto à mudança de classificação, a Tabela 5 mostra que do início ao seguimento de 100 dias do estudo, 79% pacientes permaneceram estáveis quanto à sua classificação de VD inicial, enquanto que 21% passaram do nível de deficiência para suficiência ($p=0,045$).

Tabela 5. Mudança de classificação da Vitamina D inicial para D+100. (n=19)

| Início | D+ 100 | | valor p |
|------------|------------|------------|--------------|
| | ≥ 20 ng/mL | < 20 ng/mL | |
| ≥ 20 ng/mL | 12 (63) | 0 (0,0) | 0,045 |
| < 20 ng/mL | 4 (21) | 3 (16) | |

Nota: Valor p para teste de McNemar.

Quanto ao tipo de TCTH, nota-se na Tabela 6 que a mediana de aumento de VD foi levemente maior para os pacientes que realizaram TCTH alogênico não aparentado (31%), no entanto sem significância estatística ($p=0,586$). Ao considerar alteração de classificação de VD, podemos observar que a maioria dos pacientes que passaram de deficiente para suficiente foram submetidos ao TCTH haploidêntico, mas também não foi observada associação significativa entre o tipo de TCTH e a variação da VD. Conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 6. Valores de vitamina D mensurados no D+100 e variação percentual em relação ao início, de acordo com o tipo de TCTH realizado.

| | Varição percentual Vitamina D inicial | valor p |
|--------------------------------|--|---------|
| TCTH | (%) | 0,586 |
| Alogênico aparentado (n=4) | 17 [0,9; 32] | |
| Alogênico não aparentado (n=5) | 31 [14; 50] | |
| Haploidêntico (n=10) | 25,5 [9; 53] | |
| | Vitamina D D+100 | |
| TCTH | (ng/mL) | 0,653 |
| Alogênico aparentado (n=4) | 47 [39; 48] | |
| Alogênico não aparentado (n=5) | 38 [24; 40] | |
| Haploidêntico (n=10) | 28 [26; 31] | |

TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

Nota: Valores p para testes de Kruskal-Wallis.

Tabela 7. Mudança na classificação da VD inicial para o D+100 de acordo com tipo de TCTH.

| Mudança de Classificação VD | Estável (n=15) | Melhorou (n=4) | valor p |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|
| TCTH | | | 0,768 |
| Alogênico aparentado (n=4) | 4 (27) | 0 (0) | |
| Alogênico não aparentado (n=5) | 4 (27) | 1 (25) | |
| Haploidêntico (n=10) | 7 (47) | 3 (75) | |
| Classificação de VD no D+100 | Suficiente (n=16) | Deficiente (n=3) | |
| TCTH | | | 0,768 |
| Alogênico aparentado (n=4) | 3 (19) | 1 (33) | |
| Alogênico não aparentado (n=5) | 4 (25) | 1 (33) | |
| Haploidêntico (n=10) | 9 (56) | 1 (33) | |

TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

VD Suficiente: ≥ 20 ng/mL ; VD Deficiente: < 20 ng/mL

Nota: Valores p para testes exatos de Fisher.

4.2.2 Suplementação de VD

A suplementação de VD foi avaliada em 2 momentos, até a enxertia neutrofílica e até o D+100. Até a enxertia neutrofílica da medula à suplementação média foi de 6540 ± 3181 UI/dia, correspondendo em média a 88 ± 43 UI/kg/dia. Já a suplementação média até o D+100 foi de 3558 ± 3332 UI/dia, correspondendo em média a 47 ± 41 UI/kg/dia.

A Tabela 8 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com a prescrição ou não de suplementação de VD no D+15 e D+100. Ao final dos 100 dias pós-TCTH pode-se observar que três dos dezenove pacientes acompanhados apresentavam níveis séricos de VD inferiores à 20 ng/mL. Destes, dois pacientes estavam recebendo suplementação de VD, onde um paciente apresentou um aumento de 15 ng/mL, durante o acompanhamento, no entanto devido ao baixíssimo nível sérico na admissão para o TCTH a suplementação realizada não foi suficiente para atingir níveis >20 ng/mL. E o outro paciente, mesmo recebendo suplementação agressiva durante todo o acompanhamento, com média de 7.500 UI/dia, manteve níveis séricos inferiores à 20 ng/mL. Desta forma, a efetividade da suplementação de VD foi observada em 86,7% da amostra.

Tabela 8. Distribuição dos pacientes suplementados com deficiência de VD inicial, D+15 e D+100.

| | Deficiência de Vitamina D (< 20 ng/mL) |
|----------------------------------|--|
| Vitamina D Inicial (n=26) | 34,5% (9/26) |
| Vitamina D (D+15) (n=25) | 20% (5/25) |
| Pacientes suplementados | 22% (2/9) |
| Pacientes não suplementados | 19% (3/16) |
| Vitamina D (D+100) (n=19) | 16% (3/19) |
| Pacientes suplementados | 15% (2/13) |
| Pacientes não suplementados | 17% (1/6) |

Quanto à mudança de classificação da VD inicial para o D+100 dos pacientes suplementados, a Tabela 9 mostra que do início do seguimento aos 100 dias de estudo, 73% dos pacientes permaneceram estáveis quanto à sua classificação de VD inicial, enquanto que 27% passaram do nível de deficiência para suficiência. Todos os pacientes suplementados até o D+100, que apresentavam níveis séricos adequados pré-TCTH, apresentaram níveis adequados no final do estudo ($p=0,125$).

Tabela 9. Mudança de classificação da Vitamina D inicial para o D+100 dos pacientes suplementados.

| Início | D+ 100 | | valor p |
|------------|------------|------------|---------|
| | ≥ 20 ng/mL | < 20 ng/mL | |
| ≥ 20 ng/mL | 9 (60) | 0 (0) | 0,125 |
| < 20 ng/mL | 4 (27) | 2 (13) | |

Nota: Valor p para teste de McNemar.

4.2.3 Vitamina D e Doença do Enxerto contra Hospedeiro

Na Tabela 10 e Tabela 11 observa-se a distribuição entre desenvolvimento de DECH aguda e crônica comparadas com nível sérico de 25 (OH) D na dosagem inicial, D+15 e D+100, onde nota-se que não foi verificada correlação significativa entre níveis séricos de VD e desenvolvimento de DECH.

Tabela 10. Distribuição entre níveis séricos de VD com desenvolvimento de DECH aguda.

| Variável | DECH aguda | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|----------------------------|------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| Vitamina D inicial (ng/mL) | No | 25 | 12 | 24,5 | 3 | 43 | 10 | 0,623 |
| | Yes | 29 | 12 | 29,5 | 12 | 55 | 16 | |
| Vitamina D D+15 (ng/mL) | No | 24 | 11 | 22 | 8 | 39 | 9 | 0,301 |
| | Yes | 29 | 8 | 28,5 | 15 | 47 | 16 | |
| Vitamina D D+100 (ng/mL) | No | 31 | 10 | 28,5 | 18 | 46 | 6 | 0,521 |
| | Yes | 35 | 14 | 32 | 13 | 57 | 13 | |

DECH: Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

Tabela 11. Distribuição entre níveis séricos de VD com desenvolvimento de DECH crônica.

| Variável | DECH crônica | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|----------------------------|--------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| Vitamina D inicial (ng/mL) | Não | 26 | 12 | 26,5 | 3 | 47 | 20 | 0,242 |
| | Sim | 34 | 12 | 32 | 18 | 55 | 6 | |
| Vitamina D D+15 (ng/mL) | Não | 25 | 9 | 25 | 8 | 39 | 19 | 0,121 |
| | Sim | 33 | 8 | 32 | 22 | 47 | 6 | |
| Vitamina D D+100 (ng/mL) | Não | 33 | 13,5 | 28 | 13 | 57 | 13 | 0,639 |
| | Sim | 35,5 | 12 | 36 | 19 | 48 | 6 | |

DECH: Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

4.2.3.1 Suplementação de Vitamina D

Na Tabela 12 são apresentados os dados referentes as análises entre suplementação de VD e desenvolvimento de DECH aguda ou crônica. Onde nota-se que não foi encontrada diferença entre pacientes que receberam ou não suplementação com desenvolvimento de DECH aguda e crônica.

Tabela 12. Correlação entre suplementação de VD e desenvolvimento de DECH aguda e crônica.

| Variável | Suplementação de Vitamina D | | | | Total | | valor p |
|--------------|-----------------------------|------|-----|------|-------|-----|---------|
| | Não | | Sim | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| DECH aguda | | | | | | | 0,692 |
| Não | 4 | 44 | 5 | 56 | 9 | 35 | |
| Sim | 6 | 35 | 11 | 65 | 17 | 65 | |
| Total | 10 | 38,5 | 16 | 61,5 | 26 | 100 | |
| DECH crônica | | | | | | | >0,999 |
| Não | 7 | 78 | 2 | 22 | 9 | 30 | |
| Sim | 13 | 76,5 | 4 | 23,5 | 17 | 70 | |
| Total | 20 | 77 | 6 | 23 | 26 | 100 | |

DECH: Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

Nota: Valor p para teste exato de Fischer

4.2.4 Avaliação do Estado Nutricional

4.2.4.1 Índice de Massa Corporal

Dentre os pacientes analisados, quanto a sua classificação de IMC inicial, encontramos 65% dos pacientes eutróficos, 8% desnutridos e 27% com excesso de peso.

A Figura 9 mostra que houve uma redução significativa nas medidas de IMC no decorrer das quatro avaliações ($p < 0,001$), entretanto foram observadas poucas mudanças de classificações ($p=0,220$). A porcentagem de perda de peso foi avaliada em dois momentos, até a alta hospitalar e até o D+100, $5\pm4\%$ e $9\pm6\%$, respectivamente.

Conforme apresentado na Figura 10, foi observada correlação inversa entre IMC coletado no D+100 e níveis séricos de VD inicial ($r_s = -0,473$, $p=0,035$), o mesmo não foi observado quando comparados com medidas de IMC inicial e IMC alta hospitalar.

Para avaliar a relação entre estado nutricional e deficiência de VD, os pacientes foram divididos em dois grupos em relação ao IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Na Tabela 13 e Figura 11 observamos que apesar da variação de VD ter sido maior entre pacientes com excesso de peso, essa diferença não foi significativa ($p=0,188$).

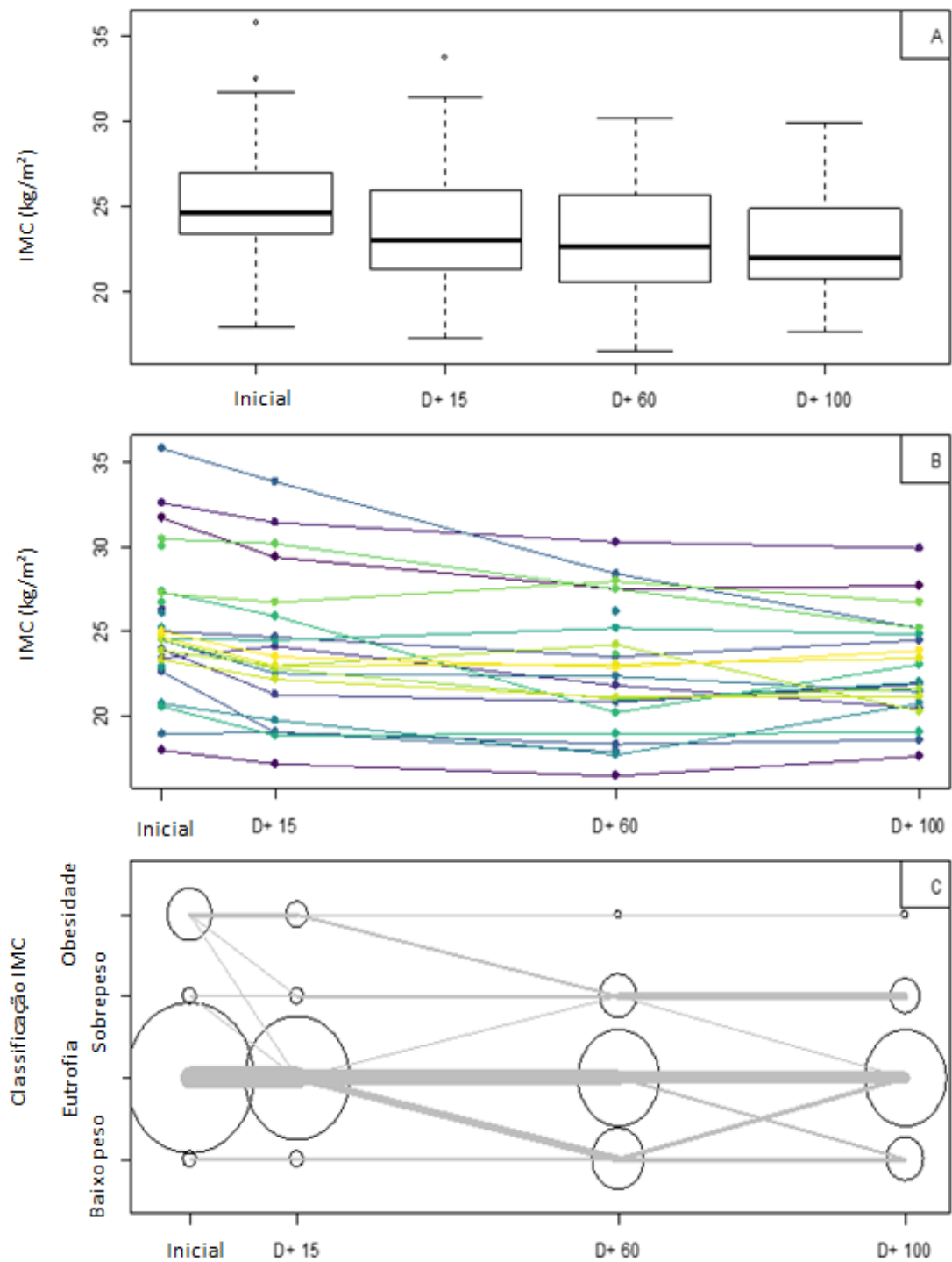


Figura 9. Evolução do índice de massa corpórea (IMC). A: Distribuição do IMC em cada momento. B: Evolução individual. C: Mudanças de classificação.

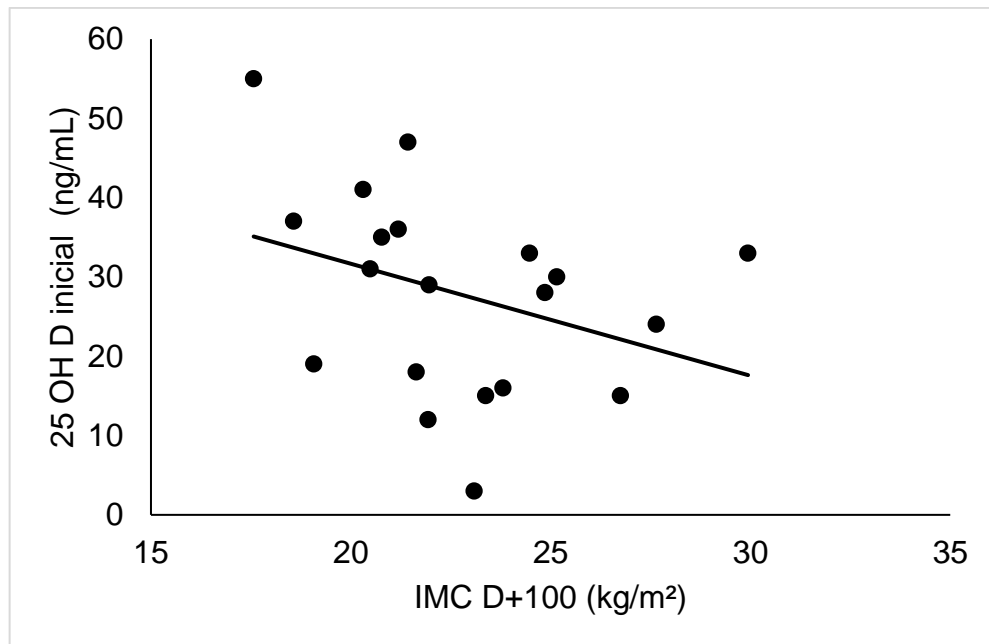


Figura 10. Correlação entre IMC D+100 e níveis séricos de VD inicial

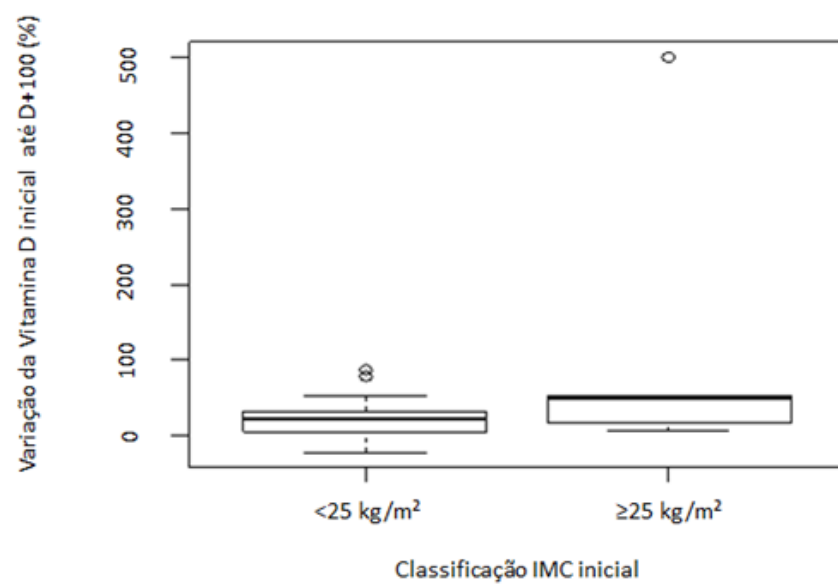


Tabela 13. Associação entre estado nutricional e variação da Vitamina D.

| Fatores | Classificação IMC inicial | | valor p |
|--|---------------------------|-----------------------|---------|
| | <25 kg/m ² | >25 kg/m ² | |
| Vitamina D inicial (ng/mL) | 31 [18,5; 36,5] | 24 [15,5; 29] | 0,099 |
| Suficiente (\geq 20ng/mL) | 13 (68) | 4 (57) | 0,661 |
| Deficiente (< 20ng/mL) | 6 (32) | 3 (43) | |
| Vitamina D D+100 (ng/mL) | 38[26; 48] | 24 [22,5; 30] | 0,153 |
| Suficiente (\geq 20ng/mL) | 11 (85) | 5 (83) | >0,999 |
| Deficiente (< 20ng/mL) | 2 (15) | 1 (17) | |
| Vitamina D (ng/mL) – variação (%) | | | |
| Inicial para D+100 | 21 [5,5; 31] | 48 [24; 52,5] | 0,188 |
| Estável | 11 (85) | 4 (67) | 0,557 |
| Melhorou | 2 (15) | 2 (33) | |

IMC: Índice de Massa Corporal

Nota: Valores p para testes de hipóteses exatos de Fisher e de Mann-Whitney.

Na Tabela 14 e Tabela 15 são apresentadas as distribuições entre desenvolvimento de DECH aguda e crônica com IMC. Onde nota-se que não foi encontrada relação significativa entre IMC inicial, alta hospitalar e D+100 com desenvolvimento de DECH aguda ou crônica.

Tabela 14. Distribuição entre desenvolvimento de DECH aguda e IMC.

| Variável | DECH aguda | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|-----------------|------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| IMC | Não | 24 | 4 | 24 | 19 | 32 | 10 | 0,551 |
| Inicial | Sim | 24 | 3 | 24,5 | 18 | 32,5 | 16 | |
| IMC | Não | 23 | 4 | 22 | 19 | 29 | 7 | 0,438 |
| Alta hospitalar | Sim | 24 | 4 | 23 | 17 | 31 | 13 | |
| IMC | Não | 23 | 3 | 22 | 19 | 28 | 6 | 0,904 |
| D+100 | Sim | 23 | 3 | 22 | 17,5 | 30 | 14 | |

IMC: Índice de Massa Corporal; DECH: Doença do Enxerto contra Hospedeiro

Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

Tabela 15. Distribuição entre desenvolvimento de DECH crônica e IMC.

| Variável | DECH crônica | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|---------------------|--------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| IMC Inicial | Não | 25 | 3 | 25 | 19 | 32 | 20 | 0,744 |
| | Sim | 25 | 6 | 24 | 18 | 32,5 | 6 | |
| IMC Alta hospitalar | Não | 23 | 3 | 23 | 19 | 29 | 14 | 0,779 |
| | Sim | 24 | 6 | 23 | 17 | 31 | 6 | |
| IMC D+100 | Não | 23 | 3 | 22,5 | 18,5 | 28 | 14 | 0,718 |
| | Sim | 23 | 4 | 21 | 17,5 | 30 | 6 | |

IMC: Índice de Massa Corporal; DECH: Doença do Enxerto contra Hospedeiro

Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

Na Tabela 16, 17 e 18 são apresentadas as distribuições entre mortalidade e IMC. Onde novamente não foi encontrada relação significativa entre IMC inicial, alta hospitalar e D+100 com mortalidade até D+100, D+180 e D+365.

Tabela 16. Distribuição entre mortalidade até o D+100 e IMC inicial, IMC alta hospitalar e IMC D+100.

| Variável | Mortalidade até D+100 | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|---------------------|-----------------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| IMC Inicial | Não | 25 | 3,5 | 24,5 | 18 | 32,5 | 20 | 0,700 |
| | Sim | 25 | 4 | 26 | 19 | 30 | 6 | |
| IMC Alta hospitalar | Não | 24 | 4 | 23 | 17 | 31 | 19 | 0,300 |
| | Sim | 19 | - | 19 | 19 | 19 | 1 | |
| IMC D+100 | Não | 23 | 3 | 22 | 17,5 | 30 | 20 | - |
| | Sim | - | - | - | - | - | - | |

IMC: Índice de Massa Corporal

Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

Tabela 17. Distribuição entre mortalidade até o D+180 e IMC inicial, IMC alta hospitalar e IMC D+100.

| Variável | Mortalidade até D+180 | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|---------------------|-----------------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| IMC Inicial | Não | 25 | 4 | 24 | 18 | 32,5 | 18 | 0,311 |
| | Sim | 25 | 3 | 26 | 19 | 30 | 8 | |
| IMC Alta hospitalar | Não | 23,5 | 4 | 23 | 17 | 31 | 18 | 0,853 |
| | Sim | 22 | 5 | 22 | 19 | 26 | 2 | |
| IMC D+100 | Não | 23 | 3 | 22 | 17,5 | 30 | 18 | 0,853 |
| | Sim | 22,5 | 1 | 22,5 | 22 | 23 | 2 | |

IMC: Índice de Massa Corporal

Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

Tabela 18. Distribuição entre mortalidade até o D+365 e IMC inicial, IMC alta hospitalar e IMC D+100.

| Variável | Mortalidade até D+365 | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|---------------------|-----------------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| IMC Inicial | Não | 25 | 4 | 24 | 18 | 32,5 | 14 | 0,374 |
| | Sim | 25 | 3 | 26 | 19 | 30 | 12 | |
| IMC Alta hospitalar | Não | 23 | 4 | 23 | 17 | 31 | 14 | 0,397 |
| | Sim | 24 | 3 | 24 | 19 | 27 | 6 | |
| IMC D+100 | Não | 23 | 3, | 22 | 17,5 | 30 | 14 | 0,904 |
| | Sim | 23 | 2 | 22,5 | 20 | 27 | 6 | |

IMC: Índice de Massa Corporal

Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

4.2.4.2 Exame de Bioimpedância Elétrica

O exame de BIA foi realizado na avaliação inicial do TCTH e na alta hospitalar. Os dados de massa magra e massa gorda foram avaliados em porcentagem e quilogramas.

As medidas de massa magra em porcentagem variaram significativamente ($p=0,011$), conforme observado na Figura 12. A variação percentual dos pacientes foi de -17% a 14% com mediana de -3%, mostrando que a maioria (80,0%) dos pacientes teve uma redução de massa magra. Entretanto essa variação não esteve relacionada com os níveis séricos de VD para modelo simples ($p= 0,099$), e para o modelo controlado por IMC e tempo decorrido para reestabelecimento do sistema hematopoiético ($p=0,265$). A variação também não esteve correlacionada com a classificação da VD para modelo simples ($p=0,916$), e para o modelo controlado por IMC e tempo decorrido para reestabelecimento do sistema hematopoiético ($p=0,980$).

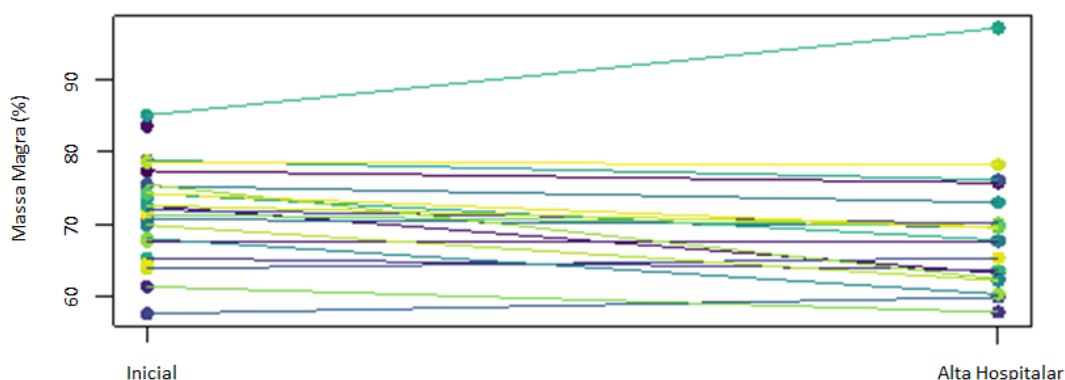


Figura 12. Variação individual massa magra.

As medidas de massa gorda em porcentagem, consequentemente, sofreram alteração ($p=0,011$), para o teste de Wilcoxon. A variação percentual foi de -80,5% a 53% com mediana de 8%, mostrando que a maioria dos pacientes teve um aumento percentual de massa gorda. Entretanto essa variação não esteve relacionada com os níveis séricos de VD para modelo simples ($p=0,069$), e para o modelo controlado por IMC e tempo decorrido para reestabelecimento do sistema hematopoiético ($p=0,176$). Também não foi observada relação com a classificação da VD para modelo simples ($p=0,638$) e para o modelo controlado por IMC e tempo decorrido para reestabelecimento do sistema hematopoiético ($p=0,678$), conforme apresentado na Figura 13.

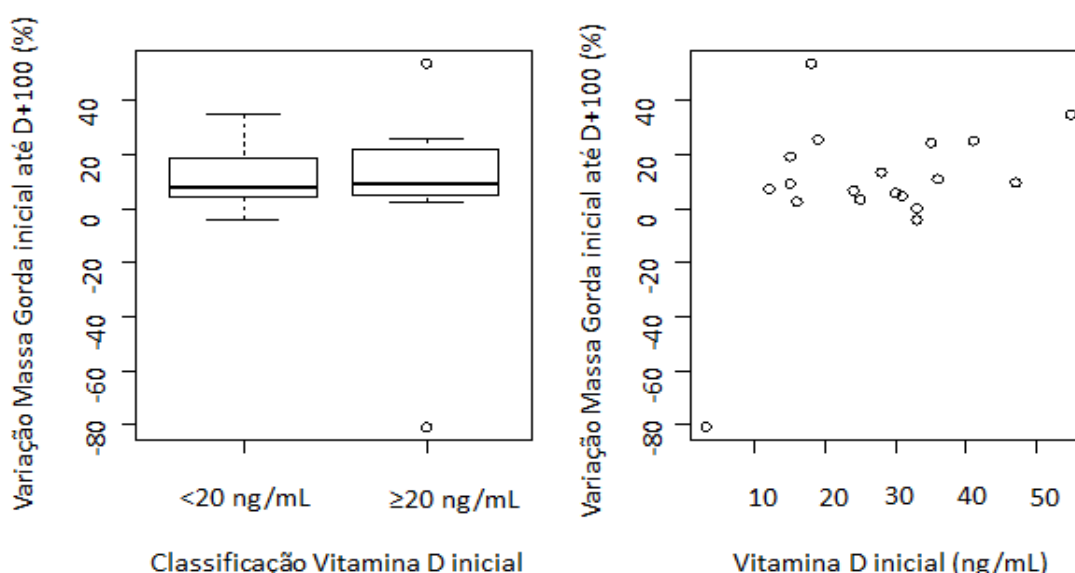


Figura 13: Variação individual de massa gorda de acordo com níveis séricos de VD inicial.

Na avaliação dos resultados fornecidos pela BIA de massa magra e massa gorda por quilogramas, pode-se observar uma redução média de 4 kg de massa magra da avaliação inicial para a avaliação realizada na alta hospitalar, onde foi encontrada uma média de massa magra de 51 ± 13 kg e 47 ± 13 , respectivamente, variação considerada significativa ($p < 0,001$). Não foi verificada redução significativa de massa gorda em quilogramas ($p=0,206$). Conforme apresentado na Tabela 19.

Tabela 19. Variação de massa magra, massa gorda, ângulo de fase e ângulo de fase padronizado durante o TCTH.

| | BIA avaliação inicial (n= 19) | BIA alta hospitalar (n=19) | Valor p |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Massa magra (kg) | 51±13 | 47±13 | <0,001 |
| Massa gorda (kg) | 19±6 | 20±7 | 0,206 |
| Ângulo de Fase (°) | 6±1 | 6±2 | 0,943 |
| Ângulo de Fase Padronizado | -0,4±1 | -0,4±3 | 0,965 |

BIA: Bioimpedância Elétrica

Nota: Valor de p para teste T de Student pareado.

4.2.4.2.1 Ângulo de Fase

O ângulo de fase e ângulo de fase padronizado não sofreram alterações significativas durante o TCTH, ($p=0,943$) e ($p=0,965$), respectivamente. Conforme apresentado na Tabela 19.

Todavia, na avaliação entre mortalidade e ângulo de fase inicial através do teste de Mann-Whitney pode-se observar correlação significativa entre mortalidade até o D+180 e mortalidade até o D+365, onde pacientes que sobreviveram até o D+180 apresentaram média de AF de $6\pm1^\circ$ e pacientes que evoluíram a óbito apresentavam média de AF $5\pm0,5^\circ$ ($p=0,021$). O mesmo foi observado em pacientes que sobreviveram até o D+365, onde a média de AF dos pacientes sobreviventes foi de $6,09\pm0,95^\circ$ e pacientes que evoluíram a óbito apresentaram AF $5\pm0,6^\circ$ ($p=0,015$). A mesma correlação não foi observada quando se avaliou mortalidade até o D+100 ($p=0,216$), conforme apresentado na Figura 14. Na análise entre AFP e mortalidade não foi observada diferença significativa, ($p= 0,668$, $p= 0,141$ e $p= 0,267$), mortalidade D+100, D+180 e D+365, respectivamente.

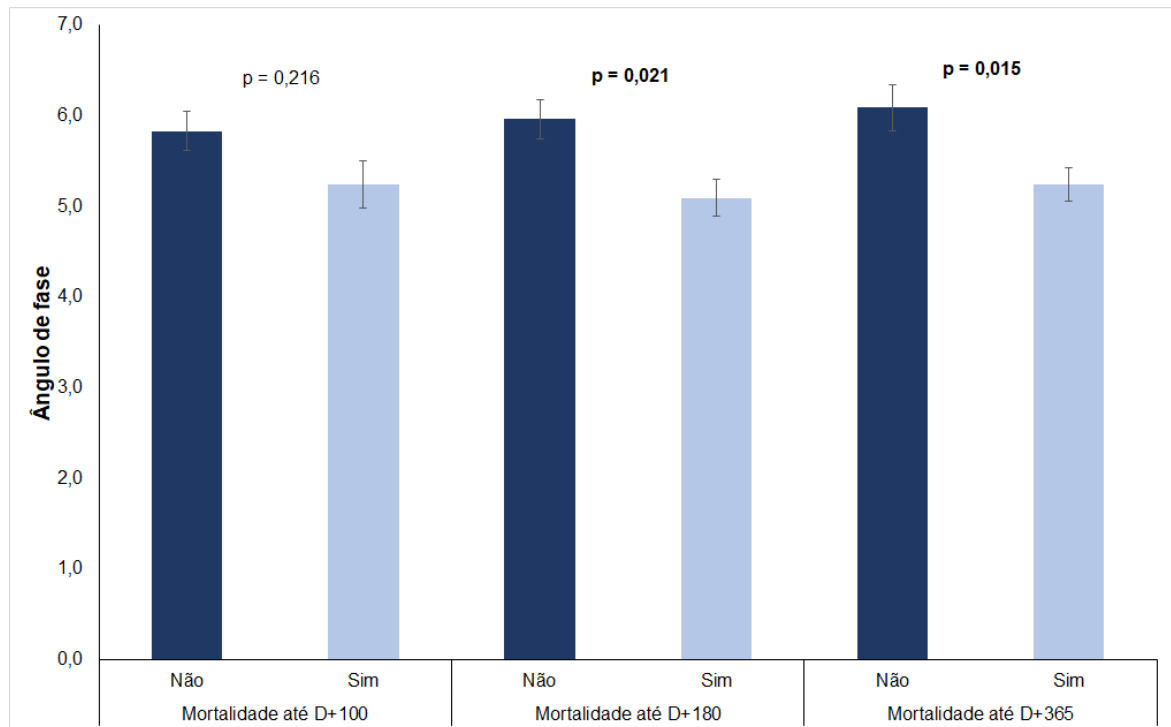


Figura 14. Variação média entre ângulo de fase e mortalidade no D+100, D+180 e D+365.

Conforme apresentado na Tabela 20 e Tabela 21, não foram observadas correlações entre desenvolvimento de DECH aguda ou crônica com AF e AFP, ($p=0,978$ e $p=0,156$), ($p=0,559$ e $p=0,092$), respectivamente.

Tabela 20. Distribuição entre ângulo de fase e ângulo de fase padronizado com o desenvolvimento de DECH aguda.

| Variável | DECH aguda | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|-------------|------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| AF Inicial | Não | 6 | 1,2 | 5,5 | 5 | 8 | 9 | 0,978 |
| | Sim | 6 | 0,8 | 6 | 5 | 7 | 16 | |
| AFP Inicial | Não | -0,4 | 1,4 | 0,2 | -2,4 | 1,4 | 9 | 0,559 |
| | Sim | -0,6 | 1,1 | -0,5 | -2,7 | 0,9 | 16 | |

DECH: Doença do Enxerto contra Hospedeiro; AF: Ângulo de Fase; AFP: Ângulo de Fase Padronizado
 Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

Tabela 21. Distribuição entre ângulo de fase e ângulo de fase padronizado com o desenvolvimento de DECH crônica.

| Variável | DECH crônica | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | N | valor p |
|-------------|--------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----|---------|
| AF Inicial | Não | 5,5 | 0,9 | 5 | 5 | 8 | 19 | 0,156 |
| | Sim | 6 | 0,7 | 6 | 5 | 7 | 6 | |
| AFP Inicial | Não | -0,8 | 1,2 | -0,6 | -2,7 | 0,7 | 19 | 0,092 |
| | Sim | 0,2 | 0,8 | 0,2 | -0,7 | 1,4 | 6 | |

DECH: Doença do Enxerto contra Hospedeiro; AF: Ângulo de Fase; AFP: Ângulo de Fase Padronizado
 Nota: Valor p para teste de Mann-Whitney.

Em relação a classificação do AFP, onde subdividimos os resultados de AFP em < 0 e > 0 , não foi observada correlação entre AFP e DECH aguda ou crônica ($p=0,434$ e $p=0,350$), respectivamente, bem como não foi observada correlação entre AFP e mortalidade no D+100, D+180 e D+365 ($p=0,341$, $p=0,09$ e $p=0,689$), respectivamente. Conforme apresentado na Tabela 22.

Tabela 22. Correlação entre classificação de AFP com DECH aguda, DECH crônica e mortalidade.

| Ângulo de Fase Padronizado | Não | | Sim | | Total | Valor p |
|----------------------------|-----|------|-----|------|-------|---------|
| | n | % | n | % | | |
| DECH aguda | | | | | | |
| <0 | 4 | 29 | 10 | 71 | 14 | 0,434 |
| >0 | 5 | 45,5 | 6 | 54,5 | 11 | |
| Total | 9 | 36 | 16 | 64 | 25 | |
| DECH crônica | | | | | | |
| <0 | 12 | 86 | 2 | 14 | 14 | 0,350 |
| >0 | 7 | 64 | 4 | 36 | 11 | |
| Total | 19 | 76 | 6 | 24 | 25 | |
| Mortalidade até o D+100 | | | | | | |
| <0 | 10 | 71 | 4 | 29 | 14 | 0,341 |
| >0 | 10 | 91 | 1 | 9 | 11 | |
| Total | 20 | 80 | 5 | 20 | 25 | |
| Mortalidade até o D+180 | | | | | | |
| <0 | 8 | 57 | 6 | 43 | 14 | 0,09 |
| >0 | 10 | 91 | 1 | 9 | 11 | |
| Total | 18 | 72 | 7 | 28 | 25 | |
| Mortalidade até o D+365 | | | | | | |
| <0 | 7 | 50 | 7 | 50 | 14 | 0,689 |
| >0 | 7 | 64 | 4 | 36 | 11 | |
| Total | 14 | 56 | 11 | 44 | 25 | |

DECH: Doença do Enxerto contra Hospedeiro; AFP: Ângulo de Fase Padronizado

Nota: Valor p para teste exato de Fischer

5 DISCUSSÃO

A média dos níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH alogênico observada no grupo 1, foi de 22 ± 11 ng/mL, resultado similar ao observado no estudo de Glotzbecker et al⁽⁷²⁾, e relativamente superior ao observado por Bahr et al⁽¹¹⁰⁾ e Urbain et al⁽⁶⁶⁾, 17 ng/mL e 16 ng/mL, respectivamente.

Quando observamos a média de 25 (OH) D pré-TCTH encontrada no grupo 2, 28 ± 12 ng/mL, constatamos que após a implantação do protocolo de coleta e monitoramento adequado dos níveis séricos de VD, a concentração média pré-TCTH foi significativamente maior. Resultado este, superior ao frequentemente observado em pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico em outros estudos.^(66,72,110)

O aumento significativo observado quando comparado com o grupo 1 e com a média descrita na literatura para pacientes submetidos ao TCTH, se deve provavelmente à eficácia na divulgação do protocolo institucional, na educação continuada, no comprometimento da equipe multidisciplinar em relação a VD e no monitoramento frequente dos níveis séricos. Demonstrando que o envolvimento de toda a equipe multidisciplinar e a implantação do protocolo institucional foram capazes de melhorar os níveis séricos de 25 (OH) D em pacientes submetidos ao TCTH. Assim como o observado na revisão sistemática realizada por Prades e colaboradores⁽¹¹¹⁾, o atendimento multidisciplinar em pacientes oncológicos resulta em melhores práticas e desfechos clínicos.

Quando comparada a prevalência de deficiência de VD (<20 ng/mL) no grupo 1 e grupo 2, podemos observar uma redução no grupo 2, passando de 51% para 35%, respectivamente, no entanto essa diferença não foi significativa. Todavia, deve-se salientar que foi observada uma redução de deficiência de VD em 16% dos pacientes submetidos ao TCTH, evidenciando mais uma vez a importância do acompanhamento multidisciplinar e monitoramento.⁽¹¹¹⁾

Os resultados observados entre o grupo 1 e o grupo 2, demonstram que o atendimento multidisciplinar foi capaz de promover melhores práticas e desfechos positivos na amostra estudada. Corroborando com os trabalhos realizados por Segelman et al⁽¹¹²⁾, Burton et al⁽¹¹³⁾ e Pituskin et al⁽¹¹⁴⁾ onde a equipe multidisciplinar foi imprescindível para o adequado tratamento e cuidado de pacientes oncológicos.

Considerando a variação dos níveis séricos de VD durante os 100 primeiros dias pós-TCTH (grupo 2), foi observado uma melhora nos níveis séricos durante o acompanhamento, onde a porcentagem de pacientes deficientes de 25 (OH) D reduziu de 35% para 16% ($p=0,046$).

Em contrapartida aos resultados observados neste estudo, o trabalho de Urbain e colaboradores⁽⁶⁶⁾, observou uma redução entre os níveis séricos iniciais para o D+100, enquanto observamos um aumento de nível sérico médio de 6,21 ng/mL ($p<0,001$). Evidenciando que com o acompanhamento adequado é possível melhorar os níveis séricos de VD durante o TCTH, mesmo na presença de diversos fatores que contribuem para sua redução, presente no dia a dia dos pacientes transplantados.

Quanto a mudança de classificação inicial, para o D+100, pode-se observar que 21% dos pacientes classificados como deficientes na avaliação inicial, apresentaram níveis superiores a 20 ng/mL no D+100 e nenhum paciente com avaliação inicial de suficiência de VD, se encontrou deficiente ao final do estudo. Dos dezenove pacientes acompanhados até o D+100, 84% apresentaram um aumento do nível sérico de VD no período do estudo. Divergindo dos resultados observados por Wallace et al⁽⁶⁷⁾ onde 57% das crianças avaliadas que apresentavam níveis adequados pré-TCTH evoluíram para deficiência ou insuficiência de VD no D+100. Desta forma, podemos aferir a diferença de evolução dos níveis séricos de VD até o D+100, em pacientes acompanhados por uma equipe multidisciplinar e seguidos por um protocolo institucional.

No estudo de Sproat e colaboradores⁽¹⁰⁾ foi observada uma prevalência de 59% de deficiência de VD pós-TCTH. Prevalência superior à observada na nossa amostra no D+100 (16%).

A decisão de suplementar ou não a VD, bem como a quantidade a ser suplementada foi definida pela equipe médica, baseada em *guidelines* específicos. No entanto, por se tratar de um protocolo de coleta, os níveis séricos foram coletados mais vezes que o usual, no D+15, D+60 e D+100, podendo ter levando à uma maior e mais precoce suplementação. Até a enxertia neutrofílica foi observado que 36% dos pacientes estudados receberam suplementação de 25 (OH) D, em média de 6540 UI/dia, destes apenas 22% apresentavam níveis séricos inferiores 20 ng/mL. Até o D+100 foi observada suplementação de VD em 68% dos pacientes, em média 3558 UI/dia, onde apenas 15% mantiveram níveis séricos inferiores à 20 ng/mL.

Apesar da baixa incidência de deficiência de VD nos pacientes estudados, a porcentagem de pacientes que recebeu suplementação durante o acompanhamento de 100 dias foi superior a encontrada por outros autores. Wallace et al⁽⁶⁷⁾, observou que até o D+100 apenas 21% dos seus pacientes estavam recebendo suplementação de VD, mesmo com uma incidência de deficiência de VD de 31%. Conforme discutido anteriormente, a precocidade e o maior número de coletas pode ter influenciado nosso resultado.

Desta forma, atribuímos a suplementação precoce de VD o aumento significativo dos níveis séricos de 25 (OH) D nos primeiros 100 dias, observado em nosso estudo. Confirmando a importância da suplementação e o diagnóstico precoce de VD durante o TCTH alogênico, com o objetivo de prevenir a deficiência que ocorre ao longo do TCTH devido à baixa aceitação alimentar, uso de medicamentos que prejudicam a absorção de VD, reduzida exposição solar e absorção intestinal prejudicada.

O trabalho de Wallace et al⁽⁷⁵⁾, avaliou o efeito da suplementação padrão (50.000 UI/semana) e da suplementação de até 200 UI/kg/dia de VD, durante o TCTH em crianças. O estudo observou que em pacientes com níveis de VD suficientes pré-TCTH, definido pelos autores níveis séricos de VD ≥ 30 ng/mL, foi necessária uma suplementação média de 133 UI/dia/kg para manter níveis suficientes nos primeiros 100 dias após o TCTH. E em pacientes com níveis pré-TCTH insuficientes (< 30 ng/mL), foi necessária suplementação média de 259 UI/dia/kg, para manter níveis suficientes até o D+100.

Em comparação com nosso trabalho, valores médios de suplementação de VD de 68 UI/dia/kg até o D+100 foram necessários para atingir níveis superiores 20 ng/mL em 87% da amostra estudada. Em nosso estudo, não foi observado resultados de VD acima do recomendado (>100 ng/mL), onde o nível sérico máximo coletado foi de 57 ng/mL durante os 100 dias de acompanhamento.

No estudo realizado por de Duncan e colaboradores⁽⁶⁴⁾, a suplementação de 50.000 UI/semana para pacientes com deficiência de VD, foi suficiente para manter 95% dos indivíduos com níveis séricos ≥ 20 ng/mL, após 4 semanas. Sugerindo que valores de suplementação próximos a 50.000 UI/semana podem ser suficientes para pacientes submetidos ao TCTH não apresentarem deficiência de VD, corroborando com as recomendações atuais da SBEM, utilizadas no nosso estudo.⁽²⁾

Contudo, a dose adequada para suplementação de VD durante o TCTH continua inconclusiva, e novos estudos prospectivos devem ser realizados com objetivo de definir a suplementação necessária para pacientes deficientes e suficientes de VD durante o TCTH.

O estudo multicêntrico prospectivo fase I/II, realizado com 150 pacientes, avaliou a suplementação de VD do D-5 até o D+100, onde os pacientes foram subdivididos em 3 coortes, na primeira os pacientes não receberam suplementação, na segunda receberam suplementação de 1.000 UI/dia e na terceira 5.000 UI/dia. Os pacientes que receberam suplementação de VD apresentaram redução no risco de desenvolver DECH crônica. No entanto, não foi observada correlação com DECH aguda.⁽⁷³⁾ Em contrapartida aos resultados observados por Caballero-Velazquez e colaboradores⁽⁷³⁾, nosso estudo não observou correlação entre DECH crônica e suplementação de VD.

Em estudo de Glotzbecker et al⁽⁷²⁾, realizado com pacientes submetidos ao TCTH alogênico, observou que deficiência de VD, no estudo definida como < 25 ng/mL está relacionada com aumento no risco de desenvolver DECH crônica. O mesmo foi constatado no estudo de Bahr e colaboradores⁽¹¹⁰⁾, onde níveis séricos de 25 (OH) D foram identificados como fator de risco independente para se desenvolver DECH crônica. Contudo, corroborando com resultados observados em nosso estudo, Campos e colaboradores⁽¹¹⁵⁾, e Wallace et al⁽⁶⁷⁾ também não observaram correlação entre deficiência de VD e DECH crônica.

Em relação a DECH aguda, diversos estudos como o de Glotzbecker et al⁽⁷²⁾, Bahr e colaboradores⁽¹¹⁰⁾, Wallace et al⁽⁶⁷⁾, Pereira e colaboradores⁽⁹²⁾ e Kerby et al⁽¹⁰⁰⁾, não observaram associação com níveis séricos de 25 (OH) D, assim como não foi observada em nossa amostra. Todavia, Urbain et al⁽⁶⁶⁾, observou uma tendência entre baixos níveis de VD e DECH aguda. E contradizendo os estudos apresentados sobre DECH aguda e VD, Hansson e colaboradores⁽⁶⁸⁾, observaram maior frequência de DECH aguda em pacientes com níveis séricos superiores à 20 ng/mL.

A importância em manter o estado nutricional em pacientes adultos submetidos ao TCTH, é amplamente conhecida. E apesar, de todo acompanhamento da equipe responsável pela terapia nutricional, adequação da dieta, orientação nutricional, prescrição de nutrição enteral, nutrição parenteral e a utilização de suplementos alimentares durante todo o tratamento, a redução do IMC e da reserva muscular

continua presente, conforme observado em nosso e outros estudos que discutiremos a seguir.

Estudos realizados por Urbain et al⁽¹⁵⁾, Ferreira e colaboradores⁽⁸²⁾ e Espinoza et al⁽¹⁶⁾, também observaram redução significativa no IMC pós-TCTH quando comparado com IMC pré-TCTH.

A perda de peso durante o TCTH pode estar associada a diversos fatores como: infecções, DECH e fatores relacionados a toxicidade do tratamento, tais como anorexia, mucosite, dor abdominal, xerostomia e saciedade precoce. Segundo estudo realizado com 105 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, após regressão multivariada, a presença de DECH aguda e anorexia em grau moderado/severo, são fatores independentes que interferem na perda de peso, prejudicando consequentemente o estado nutricional.⁽¹⁵⁾

Quando comparado os níveis séricos de 25 (OH) D com IMC, estudo conduzido por Pereira et al⁽⁹²⁾, realizado com 72 indivíduos submetidos ao TCTH, observou correlação entre obesidade e deficiência de VD. Todavia, em nosso trabalho observamos apenas uma tendência, visto que pacientes com IMC <25 kg/m² apresentavam uma mediana de 31ng/mL *versus* 24 ng/mL em pacientes com excesso de peso e obesidade IMC >25 kg/m² (p=0,099) na avaliação inicial.

Em relação as análises de IMC e mortalidade, desenvolvimento de DECH aguda e DECH crônica em nosso estudo, não foi observada diferença significativa. Corroborando com os nossos resultados, Nikolousis et al⁽⁹⁴⁾, também não encontraram relação entre IMC e redução da sobrevida geral, sobrevida livre de doença e incidência de DECH aguda.

No nosso estudo não foi observada associação entre desnutrição e prevalência de DECH ou mortalidade, diferente de outros trabalhos, e isso talvez tenha sido influenciado devido a nossa reduzida porcentagem de pacientes desnutridos. Estudo realizado com crianças submetidas ao TCTH, observou que baixo peso na avaliação inicial do TCTH está associado ao aumento do risco de desenvolver DECH aguda.⁽⁹⁹⁾ Resultados similares foram observados no estudo de Kerby e colaboradores.⁽¹⁰⁰⁾

Em estudo realizado por Le Blanc e colaboradores⁽⁹⁷⁾, baixo IMC (<20kg/m²) foi correlacionado com aumento da mortalidade sem recidiva em pacientes submetidos ao TCTH alogênico. O mesmo foi observado por Urbain e colaboradores.⁽¹⁸⁾

De uma forma geral, os pacientes analisados no nosso estudo apresentavam um adequado estado nutricional pré-TCTH, no entanto após a realização do TCTH foi

observada redução significativa de peso e massa magra. Corroborando com os resultados observados por Urbain et al.⁽¹⁵⁾

O trabalho realizado por da Silva e colaboradores⁽¹¹⁶⁾, observou valores médios pré-TCTH de massa magra e massa gorda, $77\pm7\%$ e $23\pm7\%$, respectivamente. Em nosso trabalho, no entanto, encontramos valores médios inferiores para massa magra e superiores para massa gorda, $72\pm6\%$ e $28\pm6\%$, respectivamente. Essa diferença pode ser justificada pela proporção de idosos presente na amostra estudada, visto que com o aumento da idade, a redução de massa magra e o aumento de massa gorda são esperados na população em geral.

A perda de massa magra significativa observada em nosso estudo, corrobora com outros trabalhos realizados com pacientes submetidos ao TCTH.^(15,19)

O AF é considerado um marcador nutricional e indicador independente de sobrevida em pacientes recebendo quimioterapia. Em trabalho realizado por Urbain e colaboradores⁽¹⁸⁾, o AF pré-TCTH foi considerado um fator preditor independente de sobrevida em 2 anos, recidiva e sobrevida livre de doença. Resultados similares foram observados em estudo de Farias e colaboradores⁽¹⁹⁾, onde pacientes com AFP <0 apresentaram redução no tempo de sobrevida e aumento do risco de mortalidade nos primeiros 180 dias.

Corroborando com Urbain e colaboradores⁽¹⁸⁾ e Farias e colaboradores⁽¹⁹⁾, nosso estudo observou correlação entre AF pré-TCTH e mortalidade até 180 dias, onde valores inferiores de AF foram observados em pacientes que evoluíram à óbito precoce. O mesmo foi observado para mortalidade até 1 ano pós-TCTH.

O trabalho realizado por Farias e colaboradores⁽¹⁹⁾, com 65 crianças submetidas ao TCTH alogênico, observou que pacientes que desenvolveram DECH aguda ou crônica, quando comparados com os pacientes que não desenvolveram DECH, apresentavam valores inferiores de AFP. Em contrapartida aos resultados de Farias e colaboradores⁽¹⁹⁾, nosso estudo não observou correlação entre DECH aguda/crônica com AF ou AFP.

6 CONCLUSÕES

Através das análises realizadas, foi possível observar uma redução na prevalência de deficiência de VD inicial após a implantação do protocolo institucional de coleta da 25 (OH) D, e um aumento significativo na média de suas concentração séricas pré-TCTH (grupo 2), quando comparados com o grupo de pacientes que realizou TCTH alogênico no período que antecedeu o início do protocolo (grupo 1).

O estudo também evidenciou que o adequado monitoramento dos níveis séricos de VD até o D+100, foi capaz de promover um aumento significativo dos níveis séricos de 25 (OH) D durante os 100 primeiros dias no grupo pós implantação do protocolo (grupo 2), reduzindo a prevalência de deficiência de VD no pós-TCTH, quando comparado com o pré-TCTH. Desta forma, foi possível demonstrar a efetividade do protocolo de coleta de VD em pacientes submetidos ao TCTH alogênico. Resultado este, observado pela primeira vez na literatura científica.

O aumento dos níveis séricos de 25 (OH) D pré-TCTH e durante os 100 primeiros dias pós-TCTH observados após o início do protocolo institucional, comprova a importância da conscientização e envolvimento da equipe multidisciplinar no cuidado global do paciente transplantado. Evidenciando que o atendimento em equipe foi capaz de melhorar o monitoramento dos níveis séricos de VD, sua manutenção e suplementação.

A melhora significativa dos níveis séricos de VD observada no estudo, ocorreu principalmente devido a suplementação realizada, imprescindível para manutenção de níveis séricos de 25 (OH) D adequados nos primeiros 100 dias pós-TCTH. A mesma foi realizada muitas vezes em pacientes com níveis séricos suficientes de VD, no estudo definido por níveis séricos ≥ 20 ng/mL. Desta forma, através da suplementação, foi possível evitar a redução de VD frequentemente observada por outros autores.

Todavia, novos estudos prospectivos em relação a suplementação de VD durante o TCTH alogênico devem ser realizados, com o objetivo de padronizar a suplementação de VD necessária de acordo com os níveis séricos coletados, estabelecendo uma dose de suplementação adequada e segura para pacientes submetidos ao TCTH alogênico com níveis séricos de VD adequados (≥ 20 ng/mL), com a finalidade de manutenção dos mesmos e para pacientes deficientes de VD (< 20 ng/mL), com a finalidade de restabelecer níveis séricos de 25 (OH) D suficientes.

Não foi observada correlação entre níveis séricos de VD, DECH e estado nutricional, provavelmente devido ao tamanho da amostra analisada. Contudo, estudos recentes demonstram um papel promissor da VD no tratamento da DECH crônica, bem como uma relação inversa entre concentração de VD e IMC.

Do mesmo modo, não foi possível correlacionar deficiência de VD com mortalidade e IMC com mortalidade e desenvolvimento de DECH aguda e DECH crônica. Entretanto, observamos que valores reduzidos de AF estão correlacionados com mortalidade até um ano pós-TCTH, confirmando a aplicabilidade do AF como indicador de mortalidade em pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico. Salientando novamente a importância do adequado estado nutricional em pacientes submetidos ao TCTH.

O AF reduzido é um fator de risco possivelmente modificável que o paciente submetido ao TCTH está exposto. Considerando sua associação positiva com funcionalidade, o adequado aporte nutricional e a prática de atividade física regular propendem a aumentar o AF. Sendo assim, a avaliação e acompanhamento nutricional devem iniciar no momento da indicação e/ou planejamento do TCTH e não apenas na internação para a realização do transplante. Tendo como propósito melhorar o estado nutricional pré-TCTH e preparar o paciente para o condicionamento e o período de aplasia.

Infelizmente a perda ponderal e perda muscular observada em nosso estudo faz parte da rotina das unidades de TCTH no Brasil e no mundo. Apesar do acompanhamento nutricional diário e da terapia nutricional individualizada os pacientes submetidos ao transplante alogênico apresentam um risco elevado para desenvolver desnutrição durante a internação. Desta forma, sugerimos que pacientes desnutridos e com perda de peso não intencional nos últimos seis meses, primeiro recuperem o seu estado nutricional para depois iniciarem o condicionamento para o transplante, uma vez que pacientes com baixo peso apresentam maior risco para complicação no pós-TCTH, como aumento da incidência de infecções, da taxa de mortalidade e do tempo de internação, levando consequentemente a redução do AF, da funcionalidade e na piora da qualidade de vida.

Conforme observado em nosso estudo medidas nutricionais com o objetivo de aumentar o AF em pacientes submetidos ao TCTH alogênico podem reduzir mortalidade no primeiro ano pós-TCTH. Novos estudos prospectivos devem ser realizados.

7 REFERÊNCIAS

1. Medicine I of. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Washington, DC; 2011 [cited 2018 Apr 18]. p. 1132. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/13050>
2. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):411–33.
3. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
4. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2006;81(3):353–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.4065/81.3.353>
5. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23–45.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S–6S.
8. Pandolfi F, Franza L, Mandolini C, Conti P. Immune Modulation by Vitamin D: Special Emphasis on Its Role in Prevention and Treatment of Cancer. *Clin Ther*. 2017;39(5):884–93.
9. Trump, Donald L; Deeb, Kristen, Johnson CS. Agent for Cancer Prevention and Therapy. *Cancer J*. 2010;16(1):1–9.
10. Sproat L, Bolwell B, Rybicki L, Dean R, Sobecks R, Pohlman B, et al. Vitamin D level after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1079–83.
11. Benrashid M, Moyers K, Mohty M, Savani BN. Vitamin D deficiency, autoimmunity, and graft-versus-host-disease risk: Implication for preventive therapy. *Exp Hematol*. 2012;40(4):263–7.
12. Rosenblatt J, Bissonnette A, Ahmad R, Wu Z, Vasir B, Stevenson K, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D: implications for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;
13. Brotelle T, Lemal R, Cabrespine A, Combal C, Hermet E, Ravinet A, et al. Prevalence of malnutrition in adult patients previously treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr*. 2017;37(2):739–45.
14. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48.

15. Urbain P, Birlinger J, Lambert C, Finke J, Bertz H, Biesalski H. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;48(3):446–51.
16. Espinoza M, Perelli J, Olmos R, Bertin P, Jara V, Ramirez P. Nutritional assessment as predictor of complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(1).
17. Fuji S, Einsele H, Savani BN, Kapp M. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(10):1707–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.003>
18. Urbain P, Birlinger J, Ihorst G. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. 2013;92:111–9.
19. Farias CLA, Campos DJ, Bonfin CMS, Vilela RM. Phase angle from BIA as a prognostic and nutritional status tool for children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr*. 2013;32(3).
20. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037–56.
21. Silva Junior FC da, Odongo FCA, Dulley FL. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(55 11):53–8.
22. Sergio Giralto and Michael R. Bishop. Principles and Overview of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Bishop MR, editor. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Springer; 2009. p. 1–23.
23. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation HHS Public Access. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;21(11):1863–9.
24. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil bate recorde de Transplantes [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 9]. p. 31. Available from: http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/09/Transplantes_RJ.pdf
25. Pavletic PJM and SZ. Biology and management of Chronic Graft-Versus-Host Disease. In: Bishop MR, editor. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Springer; 2009. p. 277–98.
26. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56.

27. Bouzas LFS, Silva MM, Tavares R de CBS, Moreira MCR, Correa MEP, Funke VAM, et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(55 21):22–39.
28. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S–6S.
29. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: A D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007;22(SUPPL. 2).
30. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006;96(2):252–61.
31. Basile L. Gestante e necessidade da vitamina D. *Int J Nutrology.* 2014;7(1):5–13.
32. Jacobo Wortsman, Lois Y Matsuoka, Tai C Chen, Zhiren Lu and MFH. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity 1 – 3. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(August):690–3.
33. Hyppönen E, Boucher BJ. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr Rev.* 2018;76(9):678–92.
34. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2005;289:F8--F28.
35. Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, Balercia G, Pal HB, Boucher BJ, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol.* 2017;91(1):97–107.
36. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: A review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1–28.
37. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014;114(2):379–93.
38. Shaikh F, Baig S, Jamal Q. Do VDR gene polymorphisms contribute to breast cancer? *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(2):479–83.
39. Serrano D, Gnagnarella P, Raimondi S, Gandini S. Meta-analysis on vitamin D receptor and cancer risk: focus on the role of TaqI, ApaI, and Cdx2 polymorphisms. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(1):85–96.
40. Peller, S.; Stephenson CS. Skin irritation and cancer in the United States Navy. *Am J Med Sci.* 1937;194:326–33.
41. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North American. *Cancer Res.* 1941;1:191–5.
42. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980 Sep;9(3):227–31.
43. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in

- breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med (Baltim)*. 1990 Nov;19(6):614–22.
44. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res*. 1990;10(5A):1307–11.
 45. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*. 1992 Dec;70(12):2861–9.
 46. Wu X, Zhou T, Cao N, Ni J, Wang X. Review Role of Vitamin D Metabolism and Activity on Carcinogenesis. *Oncol Res*. 2014;22(3):129–37.
 47. Churilla TM, Brereton HD, Klem M, Peters CA. Vitamin D deficiency is widespread in cancer patients and correlates with advanced stage disease: A community oncology experience. *Nutr Cancer*. 2012;64(4):521–5.
 48. Li M, Chen P, Li J, Chu R, Xie D, Wang H. Review: The Impacts of Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels on Cancer Patient Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2327–36.
 49. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(7):451–9.
 50. Pires Pereira F, Jesús Larriba M, Muñoz A. Vitamin D and colon cancer. Vol. 19, *Endocrine-related cancer*. 2012. R51-71 p.
 51. Gnagnarella P, Pasquali E, Serrano D, Raimondi S, Disalvatore D, Gandini S. Vitamin D receptor polymorphism FokI and cancer risk: A comprehensive meta-analysis. *Carcinogenesis*. 2014;35(9):1913–9.
 52. Raimondi S, Pasquali E, Gnagnarella P, Serrano D, Disalvatore D, Johansson HA, et al. BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene and cancer risk: A comprehensive meta-analysis. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2014;769:17–34.
 53. Rai V, Abdo JOE, Agrawal S, Agrawal DK. Vitamin D Receptor Polymorphism and Cancer: An Update. *Anticancer Res*. 2017;37(8):3991–4003.
 54. D IN de CJAG da S. Tipos de Câncer [Internet]. Inca. Rio de Janeiro-RJ; 2018 [cited 2018 Sep 5]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home>
 55. American Cancer Society. Cancer Statistics Center [Internet]. American Cancer Society; 2018 [cited 2018 Sep 5]. p. 1–11. Available from: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>
 56. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, Allmer C, Rabe KG, Slager SL, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(5):1492–9.
 57. Thomas X, Chelghoum Y, Fanari N, Cannas G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with prognosis in hematological malignancies. *Hematology*. 2011;16(5):278–83.
 58. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al.

- Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4191–8.
59. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, Maiolo E, Alma E, Tartaglia G, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B- cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2017;270–81.
 60. Wang W, Li G, He X, Gao J, Wang R, Wang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis in hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(5):1999–2005.
 61. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, Achenbach M, Reichrath J, Ziepert M, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3242–8.
 62. Kulling PM, Olson KC, Olson TL, Feith DJ, Loughran TP. Vitamin D in hematological disorders and malignancies. *Eur J Haematol*. 2016;98(3):187–97.
 63. Hueso T, Coiteux V, Joncquel Chevalier Curt M, Labreuche J, Jouault T, Yakoub-Agha I, et al. Citrulline and Monocyte-Derived Macrophage Reactivity before Conditioning Predict Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Apr;
 64. Duncan CN, Vrooman L, Apfelbaum EM, Whitley K, Bechard L, Lehmann LE. 25-Hydroxy Vitamin D Deficiency Following Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(5):749–53.
 65. Joseph RW, Alousi A, Konda B, Komanduri K, Neumann J, Trevino C, et al. High incidence of vitamin D deficiency in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2011 Jul 21;86(11):954–6.
 66. Urbain P, Ihorst G, Biesalski H-K, Bertz H. Course of serum 25-hydroxyvitamin D3 status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. 2012;91(5):759–66.
 67. Wallace G, Jodele S, Howell J, Myers KC, Teusink A, Zhao X, et al. Vitamin D Deficiency and Survival in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(9):1627–31.
 68. Hansson ME., Norlin AC, Omazic B, Wikström AC, Bergman P, Winiarski J, et al. Vitamin D levels affect outcome in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(10):1537–43.
 69. Pakkala I, Taskinen E, Pakkala S, Ra A. Graft-versus-host disease MC1288 , a vitamin D analog , prevents acute graft-versus-host disease in rat bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;21(February):863–7.
 70. Hall AC, Juckett MB. The role of vitamin D in hematologic disease and stem cell transplantation. *Nutrients*. 2013 Jun;5(6):2206–21.
 71. Kreutz M, Eissner G, Hahn J, Andreesen R, Drobnik W, Holler E. Variations in 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 serum levels during allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(8):871–3.

72. Glotzbecker B, Ho VT, Aldridge J, Kim HT, Horowitz G, Ritz J, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Apr;48(4):593–7.
73. Caballero-Velazquez T, Montero I, Sanchez-Guijo F, Parody R, Saldana R, Valcarcel D, et al. Immunomodulatory Effect of Vitamin D after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22(23):5673–81.
74. Robien K, Strayer LG, Majhail N, Lazovich D, Baker KS, Smith AR, et al. Vitamin D status among long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2011;46(11):1472–9.
75. Wallace G, Jodele S, Myers KC, Dandoy CE, El-bietar J, Nelson A, et al. Vitamin D Deficiency in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Despite Both Standard and Aggressive Supplementation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2016;22(7):1271–4.
76. Motoori M, Yano M, Yasuda T, Miyata H, Peng YF, Yamasaki M, et al. Relationship between immunological parameters and the severity of neutropenia and effect of enteral nutrition on immune status during neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced esophageal cancer. *Oncology*. 2012;83(2):91–100.
77. (INCA) M da S-IN de CJAG da S. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. 2º. Rio de Janeiro-RJ: INCA; 2015. 186 p.
78. Ottosson S, Zackrisson B, Kjellén E, Nilsson P, Laurell G. Weight loss in patients with head and neck cancer during and after conventional and accelerated radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)*. 2013;52(4):711–8.
79. Baracos V, Kazemi-Bajestani SMR. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. Vol. 45, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2013. p. 2302–8.
80. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90–9.
81. Krawczyk J, Kraj L, Korta T, Wiktor-Jędrzejczak W. Nutritional Status of Hematological Patients before Hematopoietic Stem Cell Transplantation and in Early Posttransplantation Period. *Nutr Cancer*. 2017;69(8):1205–10.
82. Ferreira ÉE, Guerra DC, Baluz K, De Resende Furtado W, Da Silva Bouzas LF. Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: A retrospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(6):414–9.
83. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, Staveren WA Van, Kromhout D. Nutrition post transplant Body weight recovery , eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation : a prospective Summary : 2002;417–24.
84. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, Bargetzi M, Medinger M, Bounoure L, et

- al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation — a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:506–13.
85. Rzepecki P, Barzal J, Sarosiek T, Szczylík C. Biochemical indices for the assessment of nutritional status during hematopoietic stem cell transplantation: Are they worth using? A single center experience. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):567–72.
86. El-Ghammaz AMS, Ben Matoug R, Elzimaity M, Mostafa N. Nutritional status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: influencing risk factors and impact on survival. *Support Care Cancer*. 2017;25(10):3085–93.
87. Liu P, Wang B, Yan X, Cai J, Wang Y. Comprehensive evaluation of nutritional status before and after hematopoietic stem cell transplantation in 170 patients with hematological diseases. *Chinese J Cancer Res*. 2016;28(6):626–33.
88. Aoyama T, Imataki O, Mori K, Yoshitsugu K, Fukaya M, Okamura I, et al. Nutritional risk in allogeneic stem cell transplantation: rationale for a tailored nutritional pathway. *Ann Hematol*. 2017;96(4):617–25.
89. Fleming DR, Rayens MK, Garrison J. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. *Am J Med*. 1997;102(3):265–8.
90. Trisolini SM, Vignetti M, Mandelli F, Meloni G, Proia A, Capria S, et al. Obesity and autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia Summary : *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:365–7.
91. Dickson TM, Kusnierz-Glaz CR, Blume KG, Negrin RS, Hu WW, Shizuru J a, et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5(5):299–305.
92. Pereira AZ, Victor S, Bernardo J, Alice A, Ribeiro F, Marchini JS, et al. Acute Graft-Versus-Host Disease and Serum Levels of Vitamin D in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Blood Disord Med*. 2016;1.3:1–4.
93. Pereira CP, Amaral DJC, Funke VAM, Borba VZC. Pre-sarcopenia and bone mineral density in adults submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(4):343–8.
94. Nikolousis E, Nagra S, Paneesha S, Delgado J, Holder K, Bratby L, Chaganti S, Lovell R MD. Allogeneic transplant outcomes are not affected by body mass index (BMI) in patients with haematological malignancies. *Ann Hematol*. 2010;89(11):1141–5.
95. Fuji S, Kim SW, Yoshimura K ichi, Akiyama H, Okamoto S ichiro, Sao H, et al. Possible Association between Obesity and Posttransplantation Complications Including Infectious Diseases and Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1):73–82.
96. Santana N de M, Pinho CPS, da Silva CP, dos Santos NF, Mendes RML. Phase Angle as a Sarcopenia Marker in Hospitalized Elderly Patients. *Nutr Clin*

- Pract. 2018;33(2):232–7.
97. Blanc K Le, Ringdén O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2003;88(9):1044–52.
 98. Baumgartner A, Zueger N, Bargetzi A, Medinger M, Passweg JR, Stanga Z, et al. Association of nutritional parameters with clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(2):89–98.
 99. Paviglianiti A, Dalle JH, Ayas M, Boelens JJ, Volt F, Iori AP, de Souza MP, Diaz MA, Michel G, Locatelli F, Jubert C, Yakoub-Agha I, Bittencourt H, Bertrand Y, Kenzey C, Tozatto Maio K, Hayashi H, Rocha V, Bader P, Gluckman E RA. Low Body Mass Index Is Associated with Increased Risk of Acute GVHD after Umbilical Cord Blood Transplantation in Children and Young Adults with Acute Leukemia: A Study on Behalf of Eurocord and the EBMT Pediatric Disease Working Party. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):799–805.
 100. Kerby EH, Li Y, Getz KD, Smith EC, Smith LT, Bunin NJ, et al. Nutritional risk factors predict severe acute graft-versus-host disease and early mortality in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(2).
 101. Fuji S, Takano K, Mori T, Eto T, Taniguchi S, Ohashi K, et al. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(12):1505–12.
 102. Schulz K-H, Patra S, Spielmann H, Klapdor S, Schlüter K, van Eckert S. Physical condition, nutritional status, fatigue, and quality of life in oncological out-patients. *SAGE Open Med*. 2017;5:205031211774367.
 103. Pereira AZ, Victor ES, Campregher PV, Piovacari SMF, Barban JSB, Pedreira Jr WL, et al. High body mass index among patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of a cross-sectional evaluation of nutritional status in a private hospital. *Nutr Hosp Nutr Hosp*. 2015;3232(6):2874–9.
 104. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJD, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2011;19:187–92.
 105. Claudia Basile, David Della-Morte, Francesco Cacciatore, Gaetano Gargiulo, Gianluigi Galizia, Mario Roselli, Francesco Curcio, Domenico Bonaduce PA. Phase angle as bioelectrical marker to identify elderly patients at risk of sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2014;58:43–6.
 106. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):612–9.
 107. Barbosa-Silva MC, Barros AJ LE. Phase angle reference values for Brazilian population. *Int J Body Compos Res*. 2008;6(2):67–8.

108. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854, World Health Organization technical report series. Geneva: World Health Organization; 1995. p. 1–452.
109. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55–67.
110. Bahr L Von, Blennow O, Alm J, Björklund A, Malmberg K, Mougiakakos D, et al. Increased incidence of chronic GvHD and CMV disease in patients with vitamin D deficiency before allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;(June):1217–23.
111. Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy (New York)*. 2015;119(4):464–74.
112. Segelman J, Singnomklao T, Hellborg H, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009 Sep;11(7):768–74.
113. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: The way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*. 2006;94(3):351–7.
114. Pituskin E, Fairchild A, Dutka J, Gagnon L, Driga A, Tachynski P, et al. Multidisciplinary team contributions within a dedicated outpatient palliative radiotherapy clinic: a prospective descriptive study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct;78(2):527–32.
115. Campos DJ, Kujew Biagini GL, Moreira Funke VA, Sales Bonfim CM, Boguszewski CL, Cochenski Borba VZ. Vitamin D deficiency in children and adolescents submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(2):126–31.
116. Priscilla Peixoto Policarpo da Silva, Daniella Schmit CB, Denise Johnsson Campos, Estela Iraci Rabito RMV. Body composition of Fanconi anemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(4):318–24.

Anexos

Anexo 1 - Cópia do parecer de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa



**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VARIAÇÃO DA 25-HIDROXIVITAMINA D EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Pesquisador: Juliana Bernardo Barban

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57580316.8.0000.0071

Instituição Proponente: Hospital Israelita Albert Einstein-SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.784.326

Apresentação do Projeto:

O nível sérico de vitamina D apresenta relação inversamente proporcional ao risco de mortalidade e correlação positiva com o aumento do risco de desenvolver doença do enxerto contra hospedeiro crônica em pacientes submetidos ao TCTH. Hipótese: A deficiência e a variação da vitamina D durante o TCTH apresenta correlação com DECH. Justificativa: Considera-se indispensável a avaliação da deficiência e variação da vitamina D em

pacientes submetidos ao TCTH após à implantação do protocolo institucional. Materiais e Métodos: estudo retrospectivo transversal realizado na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein, através do banco de dados específica do Serviço de Nutrição Clínica, com dados: idade, sexo, doença de base, co-morbidades, tipo de TCTH, data da infusão, data da pega, altura, peso pré TCTH, peso pós TCTH, D+60 e D+100, porcentagem de massa magra, massa gorda e ângulo de fase fornecidos pela bioimpedância elétrica no pré TCTH, pós TCTH, D+60, D+100, resultados 25 hidroxivitamina D pré TCTH, D+15, D+60, D+100, data óbito e consumo alimentar de cálcio e vitamina D. Os dados do banco de dados serão disponibilizados de junho de 2015 à maio de 2016.

Consiste em um estudo retrospectivo usando banco de dados para avaliar a relação dos níveis de

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP



Continuação do Parecer: 1.784.326

vitamina D com prognóstico de transplante e desenvolvimento de GvH.

Objetivo da Pesquisa:

Correlacionar os níveis de vitamina D sérica com prognóstico de transplantes de células hematopoéticas e desenvolvimento de GvH

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trabalho inteiramente retrospectivo, o único risco é a perda da confidencialidade dos dados. Não há nenhuma intervenção nova.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa retrospectiva, que embasa uma tese de mestrado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Concordo com a pesquisadora: não há necessidade e nem há como fazer o termo de consentimento informado

Recomendações:

É atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após avaliação, os seguintes documentos foram Aprovados:

1-Protocolo de Pesquisa - Versão 1 – Datada de 13/06/2016;

2-Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Considerações Finais a critério do CEP:

DOCUMENTAÇÃO APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br



**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP**



Continuação do Parecer: 1.784.326

REALIZADA EM 04/10/2016.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|---------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_753455.pdf | 13/09/2016 10:44:31 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_de_Pesquisa_vit_D_TCTH_13_06_16.doc | 13/09/2016 10:41:52 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Pedido_isencao_aplicacao_TCLE.pdf | 05/07/2016 13:04:16 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rostoassinada.pdf | 05/07/2016 13:03:44 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Outros | Declaracao_de_Responsabilidade.pdf | 05/07/2016 08:45:49 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Outros | Termo_de_Anuencia_dos_Gestores.pdf | 05/07/2016 08:42:25 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Outros | Termo_de_Anuencia_dos_Participantes.pdf | 05/07/2016 08:41:45 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Termo_de_Compromisso_do_Coordenador.pdf | 05/07/2016 08:40:51 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Outubro de 2016

Assinado por:

**Fabio Pires de Souza Santos
(Coordenador)**

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VARIAÇÃO DA 25-HIDROXIVITAMINA D EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Pesquisador: Juliana Bernardo Barban

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57580316.8.3001.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.099.521

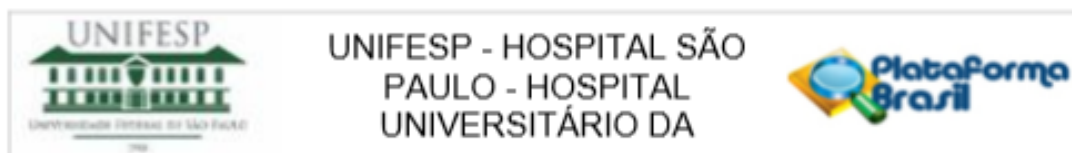
Apresentação do Projeto:

Nº CEP UNIFESP: 1518/2018 (co-participante)

As informações elencadas nos campos denominados "apresentação do projeto", "objetivo da pesquisa" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1251348_E1.pdf" pelo centro coordenador, gerado a partir das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

O nível sérico de vitamina D apresenta relação inversamente proporcional ao risco de mortalidade e correlação positiva com o aumento do risco de desenvolver doença do enxerto contra hospedeiro crônica em pacientes submetidos ao TCTH. Hipótese: A deficiência e a variação da vitamina D durante o TCTH apresenta correlação com DECH. Justificativa: Considera-se indispensável a avaliação da deficiência e variação da vitamina D em pacientes submetidos ao TCTH após a implantação do protocolo institucional.

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 3.099.521

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Determinar a variação de 25 hidroxivitamina D em pacientes submetidos ao Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Objetivos específicos:

- Correlacionar deficiência de vitamina D com o desenvolvimento de DECH;
- Verificar prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes submetidos ao TCTH;
- Observar a correlação de deficiência de vitamina D e estado nutricional;
- Correlacionar ângulo de fase, deficiência de vitamina D e mortalidade;
- Verificar correlação entre deficiência de vitamina D e doença de base;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador: Riscos:

Devido à natureza retrospectiva e observacional do estudo, não haverá nenhuma forma de intervenção terapêutica ou diagnóstica nos indivíduos incluídos. As informações obtidas serão armazenadas em banco de dados e utilizados para que se possam identificar fatores relevantes ao estudo. Os dados serão tratados sigilosamente, e as eventuais publicações não citarão nominalmente os indivíduos participantes do estudo. Os dados serão

publicados de forma agregada. Desta maneira, minimizaremos o risco de perda de confidencialidade.

Benefícios:

A população-base hipotética deste estudo pode se beneficiar, no futuro, dos resultados deste estudo caso esses sejam utilizados na tomada de decisões terapêuticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme detalhado em projeto inicial, o trabalho tem como objetivo a obtenção do título de mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, departamento de Oncologia Clínica e Experimental, disciplina de Hematologia e Hemoterapia

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fabio Rodrigues Kerbauy

Centro coordenador : SOCIEDADE BENEF ISRAELITA BRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN (aprovado pelo CEP Local)

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

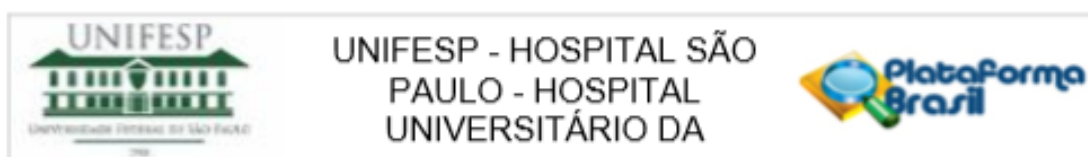
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 3.099.521

Materiais e Métodos: estudo retrospectivo transversal realizado na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein, através do banco de dados específica do Serviço de Nutrição Clínica, com dados: idade, sexo, doença de base, comorbidades, tipo de TCTH, data da infusão, data da pega, altura, peso pré TCTH, peso pós TCTH, D+60 e D+100, porcentagem de massa magra, massa gorda e ângulo de fase fornecidos pela bioimpedância elétrica no pré TCTH, pós TCTH, D+60, D+100, resultados 25 hidroxivitamina D pré TCTH, D+15, D+60, D+100, data óbito e consumo alimentar de cálcio e vitamina D. Os dados do banco de dados serão disponibilizados de junho de 2015 a maio de 2016.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados adequadamente para a Unifesp:

cadastro do CEP Unifesp; justificativa de submissão do projeto;

Recomendações:

nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem inadequações

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-------------------------|----------|
| Outros | justificativa.pdf | 06/11/2018 11:13:55 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Outros | apresentacao_SBTMO_2018.JPG | 06/11/2018 11:09:12 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Outros | cep_unifesp.jpg | 05/11/2018 15:05:12 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_de_Pesquisa_vit_D_TCTH_13_06_16.doc | 13/09/2016 10:41:52 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Pedido_isencao_aplicacao_TCLE.pdf | 05/07/2016 13:04:16 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

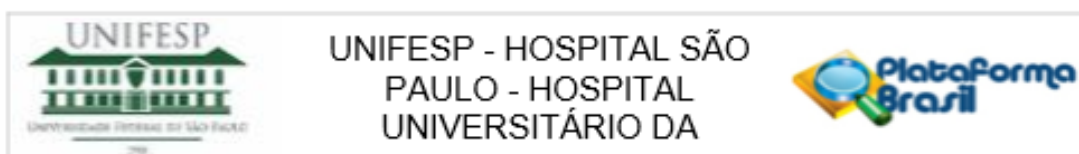
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 3.099.521

| | | | | |
|--------|---|------------------------|----------------------------|--------|
| Outros | Declaracao_de_Responsabilidade.pdf | 05/07/2016 08:45:49 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Outros | Termo_de_Anuencia_dos_Gestores.pdf | 05/07/2016 08:42:25 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |
| Outros | Termo_de_Anuencia_dos_Participantes.pdf | 05/07/2016 08:41:45 | Juliana Bernardo Barban | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br

Bibliografia Consultada

Normas para teses e dissertações [Internet]. 2ª ed. Ver. E corrigida. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2015[2018 agosto 20]. Available from: <http://www.bibliotecacsp.unifesp.br/Documentos-Apostila/normas-para-teses-e-dissertacoes>